

Resistens mot Caprin artrit encefalit och genetisk variation i α_{S1} -kasein genen (*CSN1S1*) hos svenska getter.

*Resilience of Caprine arthritis encephalitis and evaluation of the genetic variation of the α_{S1} -casein gene (*CSN1S1*) in Swedish goats.*

Sofie Gunnarsson



Resistens mot Caprin artrit encefalit och genetisk variation i α_{S1} -kasein genen (*CSN1S1*) hos svenska getter.

*Resilience of Caprine arthritis encephalitis and evaluation of the genetic variation of the α_{S1} -casein gene (*CSN1S1*) in Swedish goats.*

Sofie Gunnarsson

Handledare: Anna Maria Johansson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator: Martin Johnsson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurstitel: Självständigt arbete i husdjursvetenskap, A2E

Kurskod: EX0872

Program/utbildning: Agronomprogrammet - Husdjur

Kursansvarig inst.: Institutionen för husdjursgenetik

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2020

Omslagsbild: Sofie Gunnarsson

Nyckelord: Kaprin artrit encefalit, maedi visna, virus, sjukdomsförekomst, CCR5, CSN1S1, kasein, α_{S1} -kasein, osttillverkning, kopplingsojämvikt, genetisk variation, allelfrekvens

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för husdjursgenetik

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Mer information om publicering och arkivering går att hitta här: <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

☒ JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

☐ NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Sammanfattning

Caprin artrit encefalit (CAE) och låga koncentrationer av α_{S1} -kasein (α_{S1} -kn) i mjölken är två problemområden inom den svenska getproduktionen. Caprin artrit encefalit är en virussjukdom som liknar humant immunbristvirus (HIV) hos människa och maedi visna hos får. Sjukdomen går inte att behandla och utslagning av hela besättningen är en vanlig metod för att förebygga vidare smitta. En mutation i genen *CCR5* som ger resistens mot sjukdomen CAE har hittats hos getter och genotyperna T'T/C'T' har visats vara kopplade till en högre förekomst av virus jämfört med genotypen C'C'. Det är intressant att se om denna mutation förekommer i den svenska getpopulationen och syftet med studien var att hitta genetisk variation i *CCR5*-genen. Ett ytterligare syfte var att jämföra variationen med kliniska data för CAE för att se om samband mellan genotyp och CAE-förekomst finns.

Det andra problemområdet berör ostutbytet från mjölk vilket påverkas av α_{S1} -kn-koncentrationen. Låga koncentrationer resulterar i ett lägre ostutbyte, kg ost per kg producerad mjölk. En mutation i den α_{S1} -kn-kodande genen *CSN1S1* kallad den norska deletionen, har visats ha en hög prevalens hos svenska getraser och påverkar syntesen av α_{S1} -kn. Mutationen existerar i tre polymorfa former, A', G' och D', och homozygoter för deletionen, D', har ingen syntes av α_{S1} -kn. Syftet för detta problemområde var att undersöka förekomsten av mutationen hos den Svenska lantrasgeten samt att se om det fanns andra variationer i genen som påverkar α_{S1} -kn-syntesen och därmed koncentrationen av α_{S1} -kn.

Studien analyserade sekvenser från generna *CCR5* och *CSN1S1* för att hitta genetisk variation hos svenska getter. För *CCR5* analyserades sekvenser från 85 Svenska lantrasgetter och 11 Lappgetter för att hitta genetisk variation. Sambandet mellan CAE-förekomst och genotyp undersöktes utifrån data från tre av besättningarna och inkluderade 48 Svenska lantrasgetter. För att studera genetisk variation i *CSN1S1* analyserade sekvenser från 48 Svenska lantrasgetter.

Resultaten visade att det fanns två mutationer i *CCR5* hos båda getraserna. Mutationerna bestod av tre genotyper vardera T'T', C'C' och C'T', vilken är mutationen som kan kopplas till ökad resistens, och A'A', C'C' och C'A'. C'C'-genotypen visades ha låg förekomst i båda populationerna och det gick inte att hitta något samband mellan genotyp och CAE-förekomst. Förekomsten av deletionen i *CSN1S1* var hög och 77% av populationen bar på deletionen. Analysen av sekvensen för *CSN1S1* visade ytterligare 12 platser för mutationer och dessa kunde kopplas till G'-allelen för den norska deletionen. Mest intressanta var en extra sekvens på fyra baser "AAAG" som avläses före den norska deletionen i sekvensen, vilken bidrar till en förskjutning i läsramen för proteinet.

Slutsatsen är att förekomsten av ogynnsamma mutationer i *CCR5* och *CSN1S1* är hög hos raserna Svensk lantrasget och Lappget. Den genetiska variationen visades vara låg och en tydlig LD kunde ses för mutationerna i *CCR5* när hela populationen för Svensk lantrasget och Lappget studerades. Studien kunde inte visa på några samband mellan genotyp och förekomst av CAE vilket var förväntat då endast en individ med C'C'-genotypen var tillgänglig för beräkningen. För att beräkningen för genetiskt samband ska bli mer tillförlitligt behövs därför fler genotyper med C'C' inkluderas.

Nyckelord: Kaprin artrit encefalit, maedi visna, virus, sjukdomsförekomst, *CCR5*, *CSN1S1*, kasein, α_{S1} -kasein, osttillverkning, kopplingsojämvikt, genetisk variation, allelfrekvens

Abstract

Caprine arthritis encephalitis (CAE) and low concentrations of α_{S1} -casein (α_{S1} -cn) in the milk are two areas of problem within the Swedish goat production. Caprine arthritis encephalitis is an immunodeficiency virus disease like the human immunodeficiency virus disease HIV and the maedi visna virus in sheep. The disease cannot be treated and when a disease outbreak occurs the most effective preventive measure is to slaughter the whole herd. A mutation in the *CCR5* gene that give resilience to CAE have been found in goats and the genotypes T'T'/C'T' was connected to a higher proviral load compared to the C'C' genotype. It is interesting to see if this mutation also occurs in the Swedish goat population and the aim was to find genetic variation in the *CCR5* gene. Another aim was to compare these variations with clinical data on CAE prevalence to find relationship.

The other area of problem concerns the cheese making properties of the milk which are influenced by the concentrations of α_{S1} -cn. Low concentration results in a lower cheese yield, kg cheese per kg milk produced. A mutation in the α_{S1} -cn coding gene *CSN1S1* called the Norwegian deletion, have been found at high prevalence in the Swedish goat breeds and affect the synthesis of α_{S1} -cn. The mutation exists in three polymorphic forms, A', G' and D', and homozygotes for the deletion, D', have no synthesis of α_{S1} -cn. The aim for this area of problem was to investigate the prevalence of the mutation in the Swedish landrace goat breed and to see if there were other genetic variations found in the gene that could alter the synthesis of α_{S1} -cn and thereby the α_{S1} -cn concentration.

The study evaluated sequences of the two genes *CCR5* and *CSN1S1* to find genetic variation in the population of Swedish landrace goat. For *CCR5* sequences from 85 Swedish landrace goat and 11 from the Swedish breed Lappget was evaluated for genetic variation and 48 Swedish landrace goats was evaluated for *CSN1S1*. From three of the herds 48 individuals of Swedish landrace goat was used for the evaluation of relationship between CAE prevalence and specific genotype.

The results showed two mutations in the *CCR5* gene in both goat breeds. Each mutation consisted in three different genotypes T'T', C'C' and C'T', which was the same mutation connected to resistance, and A'A', C'C' and C'A'. The C'C' genotype was found at very low frequencies in both populations and the result from the relationship study did not find any relationship between genotype and CAE prevalence. The prevalence of the deletion in the *CSN1S1* gene var found to be high and 77% of the population carried one allele for the deletion. The evaluation of the sequence showed 12 additional sites for mutations that could be connected to de G' allele of the Norwegian deletion. The most interesting was an insertion of four bases "AAAG" occurring before the reading site of the Norwegian deletion which will cause a shift in the reading frame of the protein.

The conclusion is that the prevalence of the unfavorable mutations in *CCR5* and *CSN1S1* is high in the Swedish landrace goat and in Lappget. The genetic variation was shown to be low and a clear LD was seen for the mutations in *CCR5* when the entire population of Swedish landrace goat and Lappget was studied. The study did not show any relationship between genotype and the prevalence of CAE, this was to be expected as only one individual with the C'C' genotype was available for the calculation. For the result about relationship to be more reliable, more individuals with the C'C' genotype should be included.

Keywords: Caprine arthritis encephalitis, maedi visna, virus, disease prevalence, *CCR5*, *CSN1S1*, casein, α_{S1} -casein, cheese making, linkage disequilibrium, genetic variation, allele frequency

Retrovirus och låg ostproduktion – två problemområden inom svensk getproduktion.

Getter har funnits i Sverige under flera århundranden och är det första boskapsdjuret som brukades av människan. Under de senaste åren har geten gjort en comeback i den svenska produktionen och ett ökat intresse för getost har setts. I samband med det har intresset för sjukdomar och produktionsegenskaper hos svenska getter ökat och två problemområden har belysts. Bland annat så har svenska getter visats ha en låg produktion av ost trots en hög mjölkavkastning. Detta har visats vara kopplat till en mutation i en gen som reglerar tillverkningen av α_{S1} -kasein. α_{S1} -kasein är ett mjölkprotein och låga koncentrationer i mjölken kan kopplas till låg ostproduktion. Det andra problemområdet är sjukdomen Caprin artrit encefalit som är en retrovirusjukdom som är besläktad med HIV hos människa och som har dödlig utgång hos getter. För sjukdomen har en mutation i en annan gen hittats som kan ge ökad resistens mot sjukdomen.

Genetiska studier på svenska getraser utfördes för de två problemområdena. För sjukdomen Caprin artrit encefalit som förkortas CAE, användes genetisk information från två getraser, den Svenska lantrasgeten samt Lappgeten. Det gjorde det möjligt att se om det fanns genetiska skillnader mellan de två raserna, och väldigt lite skillnader upptäcktes vilket talar för ett nära släktskap mellan raserna. För studien avseende koncentrationen av α_{S1} -kasein i mjölken ingick genetisk information från Svensk lantrasget.

Förekomsten av mutationerna som påverkar tillverkningen av α_{S1} -kasein samt resistensen mot CAE kartlades. Det visades att 77% av getterna bar på den ogynnsamma mutationen för α_{S1} -kasein som gör att inget α_{S1} -kasein produceras och ostutbytet blir lågt. Cirka 2% av getterna bar på den

gynnsamma genen som tidigare kopplats till ökad resistens mot CAE. Ett samband mellan förekomst av CAE och genetisk uppsättning kunde däremot inte hittas i denna studie. Detta innebär att det inte går att säga att dessa 2% ur populationen skulle vara mer motståndskraftiga mot CAE utan fler studier inom området skulle behövas. I studien hittades även fler mutationer i generna som skulle kunna påverka tillverkningen av α_{S1} -kasein och sjukdomsresistens för CAE.

Studien visade att det fanns genetiska skillnader för lågt ostutbyte och CAE inom svensk getproduktion. Det innebär att det finns möjlighet för att förbättra dessa genom avel med hjälp av gentest för dessa gener, även kallat genomisk selektion.

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	11
Figurförteckning.....	13
Förkortningar.....	14
1. Inledning.....	15
1.1. Caprin artrit encefalit	15
1.2. α_{S1} -kasein	16
1.3. Huvudsyfte med studien	16
2. Litteratursammanfattning	18
2.1. Caprin artrit encefalit	18
2.1.1. Produktion.....	19
2.1.2. Lentivirus hos små idisslare.....	19
2.1.3. Sjukdomsbild.....	20
2.1.4. Profylax	21
2.1.5. Resistens	22
2.2. Kasein.....	23
2.2.1. Genetisk variation hos kaseiner.....	24
2.2.2. α_{S1} -kasein	25
2.2.3. α_{S1} -kaseinets inverkan på getosttillverkningen	26
2.2.4. Mutationer i <i>CSN1S1</i> hos svenska getter	28
3. Material och Metod	29
4. Resultat.....	32
4.1. <i>CCR5</i>	32
4.1.1. Kopplingsjämvikt.....	33
4.1.2. Samband mellan genotyp och CAE förekomst.....	34
4.2. <i>CSN1S1</i>	35
5. Diskussion.....	38
5.1. Genetisk variation i <i>CCR5</i>	38
5.1.1. Genotyp- och allelfrekvenser för mutationer i <i>CCR5</i>	39

5.1.2.	CAE förekomst och resistens	40
5.2.	Genetisk variation i <i>CSN1S1</i>	41
5.2.1.	Genotyp- och allelfrekvenser för den norska deletionen	41
5.2.2.	Mutationer kopplade till G'-allelen.....	42
5.3.	Avel för CAE-resistens och bättre ostutbyte.....	43
6.	Slutsats	45
7.	Conclusion	46
	Referenser	47
	Tack	54
	Appendix 1	55
	Appendix 2	56
	Appendix 3	58

Tabellförteckning

Tabell 1. Visar genetisk variation i kaseingenerna.	24
Tabell 2. Effekter på mjölkens sammansättning vid olika α_{S1} -kn koncentrationer. ↑ visar på ökat innehåll och ↓ på lägre innehåll av komponenten.	25
Tabell 3. Genotyp- och allelfrekvenser för 85 Svenska lantrasgetter samt 11 Lappgetter, visas inom parantes, för två mutationer i CCR5. Mutation 1 motsvarar genotyper för mutationen i studien av Colussi et al. (2019).	32
Tabell 4. Allelfrekvenser beräknade i olika besättning (A1-A8) av Svensk lantrasget för två mutationer i CCR5.	33
Tabell 5. Korstabell för beräkningen av LD för Svensk lantrasget.	33
Tabell 6. Korstabell för beräkningen av LD för Lappget.	33
Tabell 7. Korstabell för beräkningen av LD för de två raserna kombinerade.	33
Tabell 8. Kopplingsjämvikt inom populationerna Svensk lantrasget och Lappget och för den kombinerade populationen med båda raserna.	34
Tabell 9. Visar p-värdet för LD inom och mellan besättningar.	34
Tabell 10. p-värde och resultat från chi-2-test för samband mellan mutation och förekomst av CAE.	34
Tabell 11. Chi-2-testets korstabell för mutation 1.	34
Tabell 12. Chi-2-testets korstabell för mutation 2.	35
Tabell 13. Genotyp- och allelfrekvenser beräknade på studiens samtliga 48 individer.	35
Tabell 14. Allelfrekvenser beräknade för olika besättning (1–7) samt dess geografiska plats.	36

Tabell 15. Sekvenser för CCR5 där de färgade områdena visar var mutationerna finns belägna. Den första mutationen som hittas när sekvensen avläses från 5' till 3' indikeras med en grön bokstav och är platsen för mutation 2. Mutation 1 indikeras med röd bokstav.	55
Tabell 16. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A1.	56
Tabell 17. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A2.	56
Tabell 18. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A3.	56
Tabell 19. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A4.	56
Tabell 20. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A5.	56
Tabell 21. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A6.	57
Tabell 22. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A7.	57
Tabell 23. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A8.	57
Tabell 24. Olika mutationer i CSN1S1 hos individer med genotyp; G'G', A'A', D'D', A'G, D'G', D'A' för positionen för den norska deletionen på exon 12. Sekvenserna visar de olika mutationerna och avläses från 5' till 3'	58

Figurförteckning

Figur 1. En del av kromatogrammet för CCR5 sekvensen.....	29
---	----

Förkortningar

α_{S1} -kn	α_{S1} -kasein
BIV	Bovine immunodeficiency virus
CAE	Caprin artrit encefalit
CCR5	Cystein – Cystein kemokinreceptor 5
EIAV	Equine infectious anemia virus
FFA	Fria fettsyror
FIV	Feline immunodeficiency virus
HIV	Humant immunbristvirus
HIV-1	Humant immunbristvirus typ 1
LD	Linkage disequilibrium/ Kopplingsojämvikt
MV	Maedi Visna
OCS	Optimum contribution selection
PLV	Puma lentivirus
SIV	Simian immunodeficiency virus
SRLV	Small ruminant Lentivirus (Lentivirus hos små idisslare)
SNP	Single nucleotide polymorphism
R-ER	Grovt endoplasmatiskt retikulum

1. Inledning

Geten har funnits i Sverige sedan innan bronsåldern och var ett av de första boskapsdjur som domesticerades i Sverige (Gräslund 2017). Populationen av getter har sedan dess varierat och under 1800-talets första hälft fanns det som mest 180 000 getter i Sverige och populationen hade sina lägsta uppmätta siffror år 1956 på knappt 4 000 individer (SJBV 2019a). Sedan 50 – talet har svensk getproduktion åter blivit en ökande näring och bedömt utifrån lantbruksregistretes definition uppskattade SJBV (2019a) att antalet getter ökat från cirka 5 500 getter till 11 200 getter mellan år 2002 och 2018. Denna siffra säger dock lite om den totala storleken på den svenska getpopulationen som uppskattades vara 20 000 (*ibid.*). Av dessa 20 000 getter fanns cirka 60% i en näringsverksamhet och cirka 16% används till mjölk- och ostproduktion (Karlsson 2019; SJBV 2019a).

Djurproduktion står alltid inför en utmaning att förbättra villkoren för alla djur som hålls inom produktion och djurvälstånd är en viktig del inom den svenska produktionen. Det finns en rad olika sjukdomar som kan drabba getter och dessa har en negativ inverkan på getternas välfärd (SVA u.å.). Genom att studera genetisk variation och samband med sjukdomsförekomst i den svenska getpopulationen finns möjligheten att upptäcka skillnader, så kallade mutationer, mellan individer som påverkar känsligheten för specifika sjukdomar. Denna kunskap kan bidra till en mer medveten avel där önskvärda genotyper kan handplockas för vidare avel. På så vis kan resistens inom populationen byggas upp mot sjukdomar där ingen behandling eller svåra sjukdomsförlopp förekommer. Genetiska variation inom populationen är därför en viktig del av aveln och målet mot en bättre djurvälstånd.

1.1. Caprin artrit encefalit

Caprin artrit encefalit (CAE) är en allvarlig virussjukdom och finns etablerad i svenska getbesättningar (Andersson 2019; SJBV 2019a; SVA 2020; Gård och djurhälsan u.å.a.). Genom att studera genetisk variation i populationen kan skillnader mellan individer upptäckas och problemen som sjukdomen medför minskas. Sjukdomen orsakas av samma virus som humant immunbristvirus (HIV) där genetisk variation har visats bidra till viss eller full resistens mot sjukdomen

(Kaslow *et al.* 2005). Skulle liknande variation hittas hos svenska getter kan kunskapen bidra till att bevara den genetiska variationen. Detta eftersom ett utbrott av CAE idag, där en eller flera getter uppvisar symtom och positiva CAE-prov, vanligtvis leder till att hela besättningen slås ut för att få kontroll på utbrottet och förebygga vidare smitta (SVA 2020, Gård och djurhälsan 2020). Utslagningen påverkar förutom getägaren ekonomisk även den genetiska variationen negativt genom att viktiga alleler kan komma att försvinna ur populationen. Skulle flera besättningar drabbas slår det därför hårt mot populationen då mycket av den genetiska variationen förloras på grund av utslagning. Detta ökar därmed risken att genetiska defekter kommer att fixeras i populationen.

1.2. α_{S1} -kasein

Den genetiska variationen är även intressant för produktionsegenskaper. En liten andel av den svenska getnäringen håller getter för mjölkproduktion och osttillverkning och efterfrågan på dessa produkter har idag ökat (Bonow 2017; SJBV 2019a). Den Svenska lantrasgeten är den dominerande mjölkgeten i Sverige och är en ras med hög mjölkavkastning (Bonow 2017). Trots den höga mjölkavkastningen är lågt ostutbyte ett problem hos svenska getraser och en koppling till låga halter av α_{S1} -kasein (α_{S1} -kn) har hittats (Johansson *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015; Björk 2018). Ett flertal genetiska variationer har hittats i den kodande genen för kaseinet *CSN1S1* hos andra raser (Selvaggi *et al.* 2014). Dessa variationer har visats påverka syntesen av α_{S1} -kn och därmed koncentrationen av α_{S1} -kn i mjölken (Grosclaude *et al.* 1987; Caroli *et al.* 2007; Küpper *et al.* 2010; Dagnachew *et al.* 2011; Selvaggi *et al.* 2014; Björk 2018). Hos den svenska geten har en punktmutation i exon 12, även kallad den norska deletionen, hittats hos samtliga svenska raser (Björk 2018). Mutationen har visats påverka syntesen av α_{S1} -kn beroende på vilken av tre polymorfa former som nedärvts (*ibid.*).

1.3. Huvudsyfte med studien

En litteraturgenomgång kommer att finnas som grund för att beskriva de två olika problemområdena Caprin artrit encefalit och bristen på α_{S1} -kasein i getmjölk inom svensk getproduktion. Litteraturgenomgången kommer att utöka kunskapen om de två områdena samt knyta ihop tidigare forskning med resultaten från denna studie.

Utöver litteraturgenomgången kommer den genetiska variationen studeras för generna *CCR5* och *CSN1S1*. Detta med syfte för att se om det finns resistens för CAE i *CCR5* hos den svenska lantrasgeten samt om det finns skillnader mellan

raser. Allelfrekvenser och kopplingsojämvikt (LD) kommer beräknas och kliniska provresultat för CAE kommer jämföras med alleler för populationen.

För *CSN1S1* är syftet att hitta genetisk variation i *CSN1S1* som skulle kunna påverka syntesen av α_{S1} -kn samt beräkna allelfrekvenser för mutationen på exon 12. Då kan genetiska skillnader för individer inom samma besättning jämfört med andra besättningar och geografisk plats jämföras för att se om dessa har någon betydelse för allelfrekvensen.

För att uppnå studiens syfte har dessa frågeställningar ställts:

- Finns det någon genetisk variation för CAE?
- Om genetiska variation för CAE finns, vad har det för betydelse för den svenska getpopulationen?
- Hur ser den genetiska variationen ut för *CSN1S1* ut hos den svenska lantrasgeten?
- Hur påverkas produktionsegenskaperna utav den genetiska variationen i *CSN1S1*?
- Hur ser avelsmöjligheterna ut för dessa två egenskaper utifrån de resultat som studien visar?

2. Litteratursammanfattning

2.1. Caprin artrit encefalit

Caprin artrit encefalit är en virussjukdom hos getter som orsakas av Lentivirus. Sjukdomen har en negativ inverkan på getternas välfärd och på produktionsegenskaper (Zink *et al.* 1987; Greenwood 1995; Tariba *et al.* 2017a; Tariba *et al.* 2017b). Det är en anmälningspliktig sjukdom vilket innebär att konstaterade fall av CAE, CAE-positiva, ska anmälas till Jordbruksverket (SJBV 2019b).

Getter som smittas med CAE kan bära på viruset länge innan några kliniska symtom uppstår (Zink *et al.* 1987; Clements & Zink 1996; Gård & Djurhälsan u.å.a). Detta försvårar kontroll av smittspridning och risken är stor att hela besättningen har blivit drabbad innan symtomen börjar visa sig (Gård & Djurhälsan u.å.a). Det tillsammans med allvarliga symtom som ofta leder till utslagning av flera djur (SVA 2020; Gård & Djurhälsan 2020), gör sjukdomen viktig att kontrollera. Vanliga kliniska symtom för getter som drabbas av CAE är artrit (Greenwood 1995; Tariba *et al.* 2017a; Tariba *et al.* 2017b), som kännetecknas genom svullna leder och hálta hos djuret och encefalit, som ger neurologiska besvär till följd av inflammationer i det centrala nervsystemet (Zink *et al.* 1987).

Det finns idag ett frivilligt kontrollprogram för CAE i Sverige med målet att minska förekomsten av sjukdomen i de svenska besättningarna (Gård & Djurhälsan 2020). Förekomsten av CAE i kontrollerade besättningar är mycket låg (SVA 2020). Hos besättningar som inte är anslutna till kontrollprogrammet uppskattas förekomsten istället vara hög (Hellström 2017; Andersson 2019). I en artikel av Hellström 2017, uppskattades en förekomst på 15% i dessa besättningar. Detta visades däremot vara en låg siffra jämfört med en annan studie där förekomsten visade ligga på 75% i besättningar som inte kontrollerades (Andersson 2019). I samma studie skattades den totala förekomsten av CAE i svenska getbesättningar till 30%.

2.1.1. Produktion

Ungefär 60% av getterna i Sverige hålls för produktion av någon form (Karlsson 2019). Det har visats att CAE har en negativ inverkan på produktionen (Greenwood 1995; Tariba *et al.* 2017a; Tariba *et al.* 2017b; Kaba *et al.* 2012; Leitner *et al.* 2010; Martinez-Navalón *et al.* 2013; Nord & Ådnøy 1997; Nowicka *et al.* 2015; Nalbert *et al.* 2020) där flera studier har sett att CAE-positiva getter haft en lägre total mjölkavkastning, kg mjölk/laktation, jämfört med CAE-fria getter (Greenwood 1995; Leitner *et al.* 2010; Martinez-Navalón *et al.* 2013; Tariba *et al.* 2017b). Leitner *et al.* (2010) kunde se detta samband hos getter som var i sin första laktation men inte i senare laktationer. Detta resultat skiljer sig från Greenwood (1995) och Martinez-Navalón *et al.* (2013) som såg samband först efter andra respektive tredje laktationen samt i senare laktationer. Även laktationslängden påverkas negativt och ger en kortare laktation hos CAE-positiva (*ibid.*). En annan egenskap hos mjölken som påverkas av att vara positiv för CAE är sammansättningen (Kaba *et al.* 2012; Martinez-Navalón *et al.* 2013). Kaba *et al.* (2012) såg att CAE-positiva getter hade lägre andelar fett, protein och laktos i mjölken och samma resultat för fett och laktos kunde även ses i studien av Martinez-Navalón *et al.* (2013). Förutom mjölkavkastning är ostutbytet en viktig del för getproduktionen i Sverige (Karlsson 2019). Martinez-Navalón *et al.* (2012) och Nowicka *et al.* (2015) kom båda fram till att CAE-positiva getter hade ett lägre ostutbyte per kg mjölk.

Studier har även tittat på födelsevikt och tillväxt hos killingarna och hur dessa egenskaper påverkas av att ha en CAE-positiv get till moder (Greenwood 1995; Nalbert *et al.* 2020). Födelsevikten i Greenwood (1995) visades vara lägre hos killingar till CAE-positiva getter, medan Nalbert *et al.* (2020) inte kunde se detta samband. Nalbert *et al.* (2020) kunde inte se någon påverkan på tillväxten hos killingar till CAE-positiva getter när de flyttats direkt efter födseln, så kallad snappning. I studien som Greenwood (1995) gjorde jämfördes istället killingar som diade CAE-positiva getter med killingar som diade CAE-fria getter. Studien visade att tillväxten hos killingarna som diade CAE-positiva getter blev lägre först efter de två första levnadsveckorna, vilket därefter höll i sig under hela studieperioden.

2.1.2. Lentivirus hos små idisslare

Maedi Visna (MV) hos får, som också är en Lentivirusinfektion, och CAE har flera genetiska likheter (Shah *et al.* 2004; Leroux *et al.* 2010). Viruset kan smitta mellan getter och får (Shah *et al.* 2004; Peterhans *et al.* 2004; Leroux *et al.* 2010; Minguijón *et al.* 2015), och benämns därför under samlingsnamnet Lentivirus hos små idisslare (SRLV), eng. small ruminant Lentivirus. Symtomen för getter och får skiljer sig något, där istället för artrit och encefalit som är vanliga problem hos

getter, är problem med luftvägarna och avmagring vanligare symtom hos får som drabbats av SRLV (Zink *et al.* 1987; Gård och Djurhälsan u.å.a.; SVA 2020).

För getter och får finns det fem genetiska grupper av viruset, A-E (Leroux *et al.* 2010; Minguijón *et al.* 2015), med flera undergrupper (Shah *et al.* 2004; Minguijón *et al.* 2015). Av dessa grupper har grupp E bara setts hos getter medan grupp B, C och D funnits hos båda arterna (Minguijón *et al.* 2015). I grupp A har undergrupperna; A1, A3-A6, A9, A11-A13, visats hos både getter och får, A7, A8, A10 och A14 visats hos getter och A2 och A15 hos får (*ibid.*).

Lentivirus

Lentivirus är enkelsträngade RNA virus och tillhör familjen Retrovirus (Zink *et al.* 1987; Peterhans *et al.* 2004; Minguijón *et al.* 2015). Inkubationstiden för Lentivirus kan vara lång, det kan ligga latent från några månader upp till flera år innan kliniska symtom uppstår (Clements & Zink 1996). Viruset kan delas in i två grupper, en grupp som replikeras i värddjurets makrofager och en som replikeras i makrofager samt lymfocyter (*ibid.*). Hos getter fäster viruset in till receptorer på värddjurets monocyter där det går in i cellkärnan och ligger latent tills dess att monocytorna differentierar till makrofager (Clements & Zink 1996; Minguijón *et al.* 2015). Det är när monocytorna differentierar till makrofager som viruset börjar replikeras (*ibid.*). Innan replikeringen transkriberas Lentivirus i form av provirus inuti kärnan på den infekterade cellen från RNA till DNA (Minguijón *et al.* 2015). Vid replikeringen sker ofta mutationer och rekombinationer av viruset, vilket bidrar till en stor genetisk variation med flera genetiska grupper och undergrupper av viruset (Peterhans *et al.* 2004; Leroux *et al.* 2010; Minguijón *et al.* 2015).

Lentivirus hos andra arter

Lentivirus drabbar fler arter än getter och får som nämnts ovan. Hos människa ger Lentivirus upphov till HIV typ 1 och 2 (Clements & Zink 1996; Kaslow *et al.* 2005; Leroux *et al.* 2010; Minguijón *et al.* 2015). Andra drabbade arter är häst (equine infectious anemia virus (EIAV)), katt (feline immunodeficiency virus (FIV) och puma Lentivirus (PLV)), apa (simian immunodeficiency virus (SIV)) och nötkreatur (bovine immunodeficiency virus (BIV)) (*ibid.*). Av dessa virus så replikeras HIV, FIV och SIV både i lymfocyter och makrofager medan SRLV, BIV och EIAV enbart replikeras i makrofager (Clements & Zink 1996).

2.1.3. Sjukdomsbild

Som tidigare nämnt är de vanligaste symtomen för CAE artrit och encefalit. Artrit ses hos äldre getter och är det absolut vanligaste symtomet då sjukdomen ofta har en lång inkubationstid (Zink *et al.* 1987; Clements & Zink 1996). Det händer dock att sjukdomen redan visar sig hos killingar vilka då främst drabbas av encefalit (Zink *et al.* 1987; SVA 2020). Symtom på encefalit är förlamning och flera delar

av kroppen kan drabbas (Minguijón *et al.* 2015; SVA 2020). Det förekommer även andra symtom som hårda juver (Greenwood 1995; SVA 2020), subklinisk och klinisk mastit (Zink *et al.* 1987; Greenwood 1995; Tariba *et al.* 2017a; Tariba *et al.* 2017b; Gård & Djurhälsan u.å.a.), lunginflammation (Zink *et al.* 1987; Minguijón *et al.* 2015; Gård & Djurhälsan u.å.a.; SVA 2020), och kronisk viktnedgång (Leroux *et al.* 2010; Peterhans *et al.* 2004; Gård & Djurhälsan u.å.a.). Caprin Artrit Encefalit leder till mycket lindande för djuren och är ett stort välfärdsproblem för drabbade getter.

Smittvägar

Råmjölk och därefter mjölk är de viktigaste smittvägarna för CAE hos getter (East *et al.* 1993; Greenwood *et al.* 1995; Leitner *et al.* 2010). East *et al.* (1993) och Greenwood *et al.* (1995) skattade att 50–80% av smittan överfördes från getter till diande killingar. Närbkontakt mellan getter har också visats vara en smittväg för viruset (East *et al.* 1993). Greenwood *et al.* (1995) observerade att getter som hölls tillsammans putsade ögonen på varandra vilket kan vara en potentiell smittväg för viruset. En annan smittväg är via luften, så kallad aerosol smitta, detta är dock mer vanligt hos får där luftvägsproblem är mer förekommande. Aerosol smitta sprids främst i intensiva produktionsförhållanden eller ute på bete (Peterhans *et al.* 2004). Även sexuell smitta mellan get och bock diskuteras då viruset har hittats i bockens sperma (Minguijón *et al.* 2015).

2.1.4. Profylax

Caprin Artrit Encefalit går inte att behandla och det finns inget vaccin mot sjukdomen. Förekomsten i okontrollerade besättningar skattas vara hög (Hellström 2017; Andersson 2019) vilket gör det viktigt för fler getter att testas och diagnostiseras så att smittspridningen kan minskas. Den vanligaste metoden för att diagnostisera getter med CAE är genom serologiska tester, testet visar då om geten bär på antikroppar för viruset och kan därmed få CAE-positiv eller CAE-fri status (Peterhans *et al.* 2004). Då inkubationstiden för viruset är lång behöver geten testas vid flera tillfällen under en längre period (*ibid.*).

Vid känd CAE status kan snappning vara ett alternativ för att minska smittspridning från get till killing (Nalbert *et al.* 2020). Vid snappning tar man bort killingen direkt efter födseln, innan geten hinner tvätta eller ge di, för att inte överföra smitta (*ibid.*). Istället ges killingen uppvärmd råmjölk eller råmjölk från ko och därefter mjölkersättning. Ett annat alternativ för att minska smittspridningen är sanering eller delsanering (Gård & Djurhälsan 2020; SVA 2020). Det innebär att hela besättningen eller delar av besättningen slaktas för att minska smittspridningen.

Kontrollprogram

Gård & Djurhälsan har huvudansvar för det kontrollprogram som finns för CAE och MV i Sverige (Gård & Djurhälsan 2020). Deltagandet sker på frivillig basis och det är få svenska getbesättningar som är anslutna till kontrollprogrammet (Karlsson 2019; SVA 2020). För att delta i kontrollprogrammet behöver vissa kriterier uppfyllas (Gård & Djurhälsan u.å.b.). Bland annat så behöver hela besättningen testas fyra gånger, med 12 – 16 månaders mellanrum mellan testerna, för att kunna erhålla en CAE-fri status (*ibid.*). Efter erhållen CAE-fri status behöver besättningen kontinuerligt testa sina getter vartannat år för att säkerställa att besättningen fortfarande är fri från CAE.

I Norge har ett liknande kontrollprogram pågått där alla mjölkgetbesättningar ingick (Nagel-Alne 2015). Kontrollprogrammet visade sig vara mycket effektivt. Från att ha en hög förekomst av CAE i mjölkbesättningarna, 81 – 92% (Nord *et al.* 1998), är förekomsten av CAE i de norska mjölkbesättningarna nästan helt borta (Nagel-Alne *et al.* 2015).

2.1.5. Resistens

Lite information finns tillgänglig om resistent genotyper för CAE. Däremot har ett flertal gener för människans HIV typ 1 (HIV-1) visats ha samband med viss resistens mot viruset (Kaslow *et al.* 2005). Intressanta gener är de som är kopplade till immunresponsen och som visats vara viktiga för replikering av HIV-1, bland annat C-C kemokinreceptor 5 (*CCR5*) (*ibid.*). Kemokinreceptorn binder till CC-motiv kemokin ligander vilka reglerar receptorns uttryck och gör att inte viruset kan inte binda in till receptorerna och därmed ta sig in i cellen (*ibid.*). Genetisk variation för *CCR5* har setts hos människa, och människor som bär på en dubbel kopia av en 32 baspar (bp) deletion för en transmembrankodande region har visats vara immuna mot viruset (*ibid.*). Även viss resistens har setts hos de som enbart bär på en enkel kopia av deletionen.

Samband mellan *CCR5* och MV hos får har också studerats (White *et al.* 2009). Där hittades en fyra baspar lång deletion i proteinbindande promotor regionen för genen och får som var homozygota för deletionen hade lägre nivåer av MV-provirus i blodet (*ibid.*).

Resistens i CCR5 genen hos get

C-C kemokinreceptor 5 är en proteinkodande gen som finns lokaliserad på kromosom 22 hos getter (Colussi *et al.* 2019a). Genen har två exoner och resistens för CAE kopplat till *CCR5* har undersökts av Colussi *et al.* (2019b). Studien visade ett samband med en punktmutation i promotor regionen för genen som visats påverka andelen virus hos smittade getter (Colussi *et al.* 2019b; Colussi *et al.* 2019c). Mutationen, single nucleotide polymorphism (SNP) 1059, visade en högre förekomst av provirus. Individer som hade g.1059 T mutationen hade en

2,8ggr ökad risk för en högre förekomst av provirus (Colussi *et al.* 2019b.). Colussi *et al.* (2019b) kunde även se att de sekvenserade SNPs var i nära LD med varandra och att de korrelerade vilket kan försvåra möjligheter att hitta genetisk variation och resistens för CAE. Förekomsten av T'-allelen i den studerade populationen uppskattades vara 81% (*ibid.*).

2.2. Kasein

Mjölken hos den Svenska lantrasgeten och hos Norsk mjölkget består av ca 2,9-3,4% protein vilket är en viktig komponent för tillverkningen av ost (Devold *et al.* 2011; Dagnachew och Ådnøy 2014; Johansson *et al.* 2015). Proteinet i mjölken kan delas in i två större grupper, olösliga proteiner vilka är kaseiner (α_1 , β , α_2 och κ) och lösliga proteiner, vassleproteiner (α -laktalbumin och β -laktoglobulin) (Selvaggi *et al.* 2014). Ungefär 70% av mjölkproteinet hos getter utgörs av kaseiner och dessa är av intresse för dagens getosttillverkning (Ambrosoli *et al.* 1988; Park *et al.* 2007; Johansson *et al.* 2015; Bonow 2017). Generna som kodar för α_1 -, β -, α_2 - och κ -kasein är *CSN1S1*, *CSN2*, *CSN1S2* och *CSN3* (Caroli *et al.* 2006; Caroli *et al.* 2007; Dagnachew och Ådnøy 2014; Criscione *et al.* 2019; Pizarro Inostroza *et al.* 2019).

Kaseiner binder kalcium och är viktiga för att transportera kalcium-fosfat via mjölken och bidrar till benformationen hos diande killingar (Holt 1992; Selvaggi *et al.* 2014). De kan delas in i grupperna kalciumkänsliga- och icke kalciumkänsliga kaseiner (Mercier 1981; Selvaggi *et al.* 2014; Bhat *et al.* 2016). Till kalciumkänsliga kaseiner hör α_1 , β och α_2 , dessa är olösliga vid närvaro av kalciumjoner, κ -kasein som är ett icke-kalciumkänsligt kasein är lösligt vid närvaro av kalciumjoner (*ibid.*). Kaseiner ingår i den strukturella formen av kaseinmiceller vilka består av submiceller (Walstra 1990; Selvaggi *et al.* 2014). Submiceller innehåller mellan 15–25 kaseinmolekyler och har en storlek på ca 10-15nm (Walstra 1990). Tillsammans med kalcium-fosfat länkar kaseinerna ihop micellbryggor mellan submiceller och har en viktig roll för mjölkens förmåga att koagulera, ostmassans form och ostens textur (Clark och Sherbon 2000; Selvaggi *et al.* 2014).

Dessutom bidrar kaseinerna till att mjölken koagulerar vid närvaro av löpe (Devold *et al.* 2011), detta sker naturligt när mjölken når löpmagen hos killingarna där även den låga pH-halten bidrar till koaguleringen (Holt 1992; Remeuf *et al.* 1995). Intresset för mjölkens koaguleringsförmåga hör samman med intresset för getost (Pirisi *et al.* 1994; Johansson *et al.* 2015; Bonow 2017). Ett kasein som är speciellt intressant för mjölkens förmåga att koagulera och därmed dess ystningsegenskaper är α_1 -kaseinet (Pirisi *et al.* 1994; Park *et al.* 2007; Devold *et al.* 2011; Johansson *et al.* 2015).

2.2.1. Genetisk variation hos kaseiner

Det finns flera genetiska varianter för kaseinerna vilket går att se i tabell 1. Denna variation kan förklaras genom genetisk drift, mutationer som skett genom evolutionens gång, vilket har bidragit till flera olika genotyper mellan och inom getraser (Grosclaude *et al.* 1987; Caroli *et al.* 2007; Küpper *et al.* 2010; Dagnachew *et al.* 2011; Guan *et al.* 2020). De olika genotyperna har visat sig påverka produktionsegenskaper hos getterna (Martin *et al.* 1999; Maraković *et al.* 2018) och särskilt intressant är variationen i α_{S1} -kn-genen *CSN1S1*. *CSN1S1* har visats ha störst genetisk variation av kaseingenerna (tabell 1) och de olika varianterna har olika inverkan på syntesen av α_{S1} -kn (Remeuf *et al.* 1995; Martin *et al.*, 1999; Devold *et al.* 2011; Skeie *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015). De genetiska varianterna kan delas in i fyra olika grupper (tabell 1), de med starkt uttryck av α_{S1} -kn, en högre syntes, vilket visat bidra till en α_{S1} -kn nivå på 3,6 g/l mjölk, ett medeluttryck som bidrar till 1,6 g/l mjölk, lågt uttryck som bidrar till låga α_{S1} -kn nivåer på ca 0,6 g/l mjölk samt nollalleler vilket är varianter där ingen syntes av α_{S1} -kn sker (Martin *et al.*, 1999; Caroli *et al.* 2007; Küpper *et al.* 2010; Johansson *et al.* 2014; Selvaggi *et al.* 2014). Den totala α_{S1} -kn mängden i mjölken avgörs för vilka två alleler som nedärvs (Johansson *et al.* 2014), för homozygoter av en allel med högt uttryck blir den sammanlagda nivån α_{S1} -kn i mjölken 7,2 g/l, heterozygoter för högt och lågt uttryck ger en nivå på 4,2 g/l, det är alltså det sammanlagda värdena av varje allel som avgör hur mycket α_{S1} -kn som syntetiseras.

Tabell 1. Visar genetisk variation i kaseingenerna.

Genetiska varianter		
α_{S1} -kasein	<i>Starka</i> (A, A', B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , B', C, H, L, M) <i>Medel</i> (E, I) <i>Svaga</i> (D, F, G) <i>Noll</i> (0 ₁ , 0 ₂ , N)	(Grosclaude <i>et al.</i> 1987; Caroli <i>et al.</i> 2007; Küpper <i>et al.</i> 2010; Dagnachew <i>et al.</i> 2011; Selvaggi <i>et al.</i> 2014)
β -kasein	<i>Normal</i> (A, A1, B, C, D, E) <i>Null</i> (0, 0')	(Caroli <i>et al.</i> 2006; Dagnachew <i>et al.</i> 2011; Selvaggi <i>et al.</i> 2014)
α_{S2} -kasein	<i>Normal</i> (A, B, C, E, F, G) <i>Låg</i> (D) <i>Null</i> (0)	(Selvaggi <i>et al.</i> 2014)
κ -kasein	A, B, B', B'', C, C', D, E, F, G, H, I, J, K, L, M	(Selvaggi <i>et al.</i> 2014)

Kaseinerna ligger inom ett 200-kb DNA fragment på kromosom 6 och nedärvs som haplotyper (Caroli *et al.* 2006; Caroli *et al.* 2007; Dagnachew och Ådnøy 2014; Criscione *et al.* 2019; Pizarro Inostroza *et al.* 2019). Effekten av dessa haplotyper har visat liknande resultat som studier på varje enskilt kasein (Dagnachew *et al.* 2011; Dagnachew och Ådnøy 2014; Pizarro Inostroza *et al.*

2020), vilket tyder på en interaktion mellan kaseinerna och dess uttryck. Då kaseiner är högt polymorfa har studier kartlagt vilken haplotyp som anses vara den ursprungliga och genetiska släktträd för mutationerna har skapats för att bättre förstå genetiken bakom (Caroli *et al.* 2006; Caroli *et al.* 2007; Küpper *et al.* 2010). Det har visats att haplotypen *CSN1S1* (B), *CSN2* (A), *CSN1S2* (A) och *CSN3* (B) är den som är den mest troliga ursprungshaplotypen för kaseinerna (*ibid.*).

2.2.2. α_{S1} -kasein

Ett av de kalciumkänsliga kaseinerna, α_{S1} -kn, består av en 199 lång aminosyrakedja och utgör ett DNA fragment på 17,5-kb (Martin *et al.* 2002; Park *et al.* 2007). Kaseinet har 19 exoner (*ibid.*) och är det kasein som har den högsta lösligheten vid närvaro av kalcium av de kalciumkänsliga kaseinerna (Selvaggi *et al.* 2014). Koncentrationen av α_{S1} -kn hos getter skiljer sig mellan raser men även inom ras (Vegarud *et al.* 1999; Martin *et al.* 2002; Devold *et al.* 2011; Johansson *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015). Hos svenska getraser såg Johansson *et al.* (2014) att 65% hade låg eller ingen produktion av α_{S1} -kn, och att 12% hade en hög produktion. Vid en senare studie på Svensk lantrasget kunde Johansson *et al.* (2015) se att 44% hade en låg och 24% hade en hög α_{S1} -kn produktion. Även laktationsfas har en inverkan på α_{S1} -kn koncentrationen, då koncentrationen ökar senare i laktationen och är som högst i slutet (Balía *et al.* 2013).

Koncentrationen av α_{S1} -kasein har en inverkan på det totala protein och kaseininnehållet, andelen fett, mjölkens pH och andelen fria fettsyror (FFA), se tabell 2 (Pirisi *et al.* 1994; Pierre *et al.* 1998; Vegarud *et al.* 1999; Martin *et al.* 2002; Hayes *et al.* 2006; Park *et al.* 2007; Dagnachew *et al.* 2011; Devold *et al.* 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014; Skeie *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015). Laktoshalten i mjölken påverkas av dominanseffekter och homozygoter för låg α_{S1} -kn-koncentration har visats ha ett lägre laktosinnehåll i mjölken jämfört med heterozygoter för höga α_{S1} -kn-koncentrationer (Dagnachew *et al.* 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014).

Tabell 2. Effekter på mjölkens sammansättning vid olika α_{S1} -kn koncentrationer. ↑ visar på ökat innehåll och ↓ på lägre innehåll av komponenten.

	Hög	Låg	
Protein	↑	↓	(Pirisi <i>et al.</i> 1994; Hayes <i>et al.</i> 2006; Dagnachew <i>et al.</i> 2011; Devold <i>et al.</i> 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014; Skeie <i>et al.</i> 2014; Johansson <i>et al.</i> 2015)
Kasein	↑	↓	(Vegarud <i>et al.</i> 1999; Martin <i>et al.</i> 2002)
Fett	↑	↓	(Pirisi <i>et al.</i> 1994; Dagnachew <i>et al.</i> 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014)

Laktos	↓*	↑*	(Dagnachew <i>et al.</i> 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014)
pH	↓	↑	(Pirisi <i>et al.</i> 1994; Park <i>et al.</i> 2007; Devold <i>et al.</i> 2011; Johansson <i>et al.</i> 2015)
FFA	↓	↑	(Pierre <i>et al.</i> 1998; Soryal <i>et al.</i> 2004; Dagnachew och Ådnøy 2014)

*Dominanseffekter för laktosinnehåll, inga signifikanta additiva effekter för laktos innehåll visades.

Mjölakens sammansättning och därmed α_{S1} -kn koncentrationen är viktig för mjölkproduktionen hos getter och en rad olika mjölkegenskaper (Pirisi *et al.* 1994; Pierre *et al.* 1998; Park *et al.* 2007; Clark och Sherbon 2000; Dagnachew *et al.* 2011; Devold *et al.* 2011; Skeie *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015). Bland annat så påverkas sekretionen av β -, α_{S2} - och κ -kasein av syntesen av α_{S1} -kn (Holt 1992; Chanut *et al.* 1999; Clark och Sherbon 2000). Kaseinsyntesen sker i det grova endoplasmatiska retiklet (R-ER) i juverepitelcellerna och fosforyleras i Golgi apparaten (Mercier 1981; Holt 1992; Chanut *et al.* 1999; Selvaggi *et al.* 2014). α_{S1} -kaseinet behövs för att transportera de andra kaseinerna från R-ER till Golgi apparaten i juverepitelcellerna (Chanat *et al.* 1999). Vid låga koncentrationer av α_{S1} -kn blir därför en mindre mängd av de andra kaseinerna transporterade till Golgi apparaten och ansamlas istället i juverepitelcellerna och i R-ER (*ibid.*). Detta har även visats genom positiva korrelationer mellan α_{S1} -kn och det totala proteininnehållet (tabell 2) (Hayes *et al.* 2006; Dagnachew *et al.* 2011; Devold *et al.* 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014; Skeie *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015).

Kopplingsojämvikt

Studier har tittat på hur kopplingsojämvikt (LD) ser ut för *CSN1S1* samt för de andra generna i kaseinkomplexet hos olika getraser (Hayes *et al.* 2006; Dagnachew *et al.* 2011; Criscione *et al.* 2019; Pizarro Inostroza *et al.* 2019). En hög LD för α_{S1} -kn-kodande genen *CSN1S1* har visats hos samtliga av dessa raser (*ibid.*). Criscione *et al.* (2019) kunde även se en betydande högre LD för *CSN1S1* hos den norska mjölkgeten. I en studie av Björk (2018) som gjordes på svenska getraser visades en väldigt liten genetisk variation för *CSN1S1* vilket tyder på hög LD inom populationen. Kopplingsojämvikten har även visats vara relativt hög mellan *CSN1S1* och *CSN2* hos flera raser (Hayes *et al.* 2006; Dagnachew *et al.* 2011; Criscione *et al.* 2019).

2.2.3. α_{S1} -kaseinets inverkan på getosttillverkningen

Förutom inverkan på mjölakens sammansättning påverkas mjölakens förmåga att koagulera, ostutbytet (kg torrs substans/ kg mjölk) och ostgelens egenskaper, det

vill säga ostens reologiska egenskaper, och getostaromen av α_{S1} -kn koncentrationen (Pirisi *et al.* 1994; Remeuf *et al.* 1995; Pierre *et al.* 1998; Park *et al.* 2007; Devold *et al.* 2011; Dagnachew *et al.* 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014; Skeie *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015).

Reologiska egenskaper

Mjölakens reologiska förmågor påverkas genom att α_{S1} -kaseinet påverkar den totala koncentrationen av kaseiner (Park *et al.* 2007). Bland annat så påverkas nivån av kalcium och fosfat samt nedbrytningen av miceller av kaseinkoncentrationen (*ibid.*). Det har även visats att mjölakens pH-halt, som är lägre vid höga koncentrationer av α_{S1} -kn, är viktig för mineraliseringen av miceller (Pirisi *et al.* 1994; Park *et al.* 2007; Devold *et al.* 2011; Johansson *et al.* 2015). En lägre pH-halt ger ökade mängder av kalciumjoner vilket leder till en förskjutning av jämvikten i micellerna och en demineralisering av miceller sker (Remeuf *et al.* 1995; Park *et al.* 2007). Micellerna är viktiga för mjölakens förmåga att koagulera men också för gelstyrkan och bildandet av ostmassan (Pirisi *et al.* 1994; Remeuf *et al.* 1995; Park *et al.* 2007; Johansson *et al.* 2015). Micellernas storlek påverkas av α_{S1} -kn koncentrationen där lägre koncentrationer ger en ökad micellstorlek och ett ökat antal miceller (Pirisi *et al.* 1994; Devold *et al.* 2011). Micellerna blir större eftersom de binder mer vätska vilket ger en svagare ostgel (Remeuf *et al.* 1995; Johansson *et al.* 2015).

Nollalleler av *CSN1S1*, genetiska varianter där ingen syntes av α_{S1} -kn sker, samt genetiska varianter med låg syntes, har visats påverka koaguleringstiden genom att förlänga löpsättningen (Pirisi *et al.* 1994; Vegarud *et al.* 1999; Clark och Sherbon 2000; Park *et al.* 2007; Johansson *et al.* 2015). Även gelstyrkan påverkas av låg- till ingen α_{S1} -kn syntes, låga koncentrationer α_{S1} -kn bidrar till en svagare ostgel och ger osten en mjukare textur (Pirisi *et al.* 1994; Pierre *et al.* 1998; Vegarud *et al.* 1999; Clark och Sherbon 2000; Park *et al.* 2007; Devold *et al.* 2011; Skeie *et al.* 2014; Johansson *et al.* 2015).

Ostutbyte och ostsmak

Låga halter av α_{S1} -kn är förknippat med en högre mjölkavkastning (Dagnachew *et al.* 2011). Den förhöjda avkastningen och α_{S1} -kn är däremot inte förknippad med ett större ostutbyte, då en låg eller ingen syntes av kaseinet har visat ge ett lägre ostutbyte jämfört med mjölk som har höga α_{S1} -kn koncentrationer (Pirisi *et al.* 1994; Pierre *et al.* 1995; Vegarud *et al.* 1999).

En annan egenskap hos osten som påverkas av α_{S1} -kaseinet är smaken. Getosten har en distinkt smak som är en viktig del av produkten, andelen FFA i mjölken kan kopplas till hur mycket getsmak osten får (Pierre *et al.* 1998; Skeie *et al.* 2014). Fria fettsyror i mjölken ökar när α_{S1} -kn minskar vilket leder till en mer

distinkt smak, vid mycket hög andel FFA får osten istället en mycket skarp och obehaglig smak (*ibid.*).

2.2.4. Mutationer i *CSN1S1* hos svenska getter

Tabell 1 visar att det finns en rad olika mutationer i *CSN1S1* där studierna har gjorts på getraser i flera olika länder. Hos den svenska getpopulationen har det däremot inte gjorts lika mycket studier på genetisk variation i *CSN1S1* trots att problem med lågt ostutbyte finns i populationen som annars har en mycket hög mjölkavkastning (Johansson *et al.* 2015; Bonow 2017).

Den norska deletionen

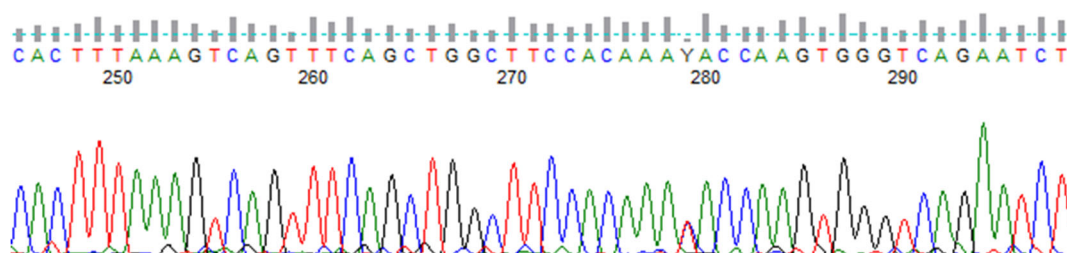
En mutation som hittades först i den norska getpopulationen, utgörs av en enkel basdeletion på exon 12 där ett A har tagits bort från sekvensen, deletionen bidrar till väldigt låg eller ingen syntes av α_{S1} -kn och kan liknas med en nollallel (Hayes *et al.*, 2006; Devold *et al.* 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014). Exon 12 förekommer i tre polymorfa former, A' (CTGAAAAAATAC), G' (CTGAAGAAATAC) och D', deletionen, (CTGAAAAATAC) (Hayes *et al.* 2006; Dagnachew *et al.* 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014). A' kopplas till en hög α_{S1} -kn syntes, G' till en låg syntes och D' till ingen syntes (Devold *et al.* 2011).

Förekomsten av den norska deletionen hos de norska getterna har visats vara hög och ca 70% av populationen Norsk mjölkget bär på deletionen (Devold *et al.* 2011). Eftersom genetiskt material från den norska mjölkgeten använts, för att utöka den genetiska variationen i den svenska populationen, finns ett intresse för att se om samma mutation finns hos de svenska getraserna samt till vilken frekvens (Johansson *et al.* 2014). Johansson *et al.* (2014) och Johansson *et al.* (2015) påvisade att det fanns skillnader i syntesen av α_{S1} -kn hos de svenska getraserna och att 44 - 65% av getter hade en låg α_{S1} -kn produktion. I en studie av Björk (2018) bar alla getterna på deletionen och en stor andel var homozygot för deletionen.

3. Material och Metod

I studien extraherades DNA från 85 blodprov av Svenska lantrasgetter som tagits vid ett tidigare examensarbete där även ett godkännande för genetiska studier erhöles från getägarna. Utöver dessa 85 blodprover ingick även data där DNA extraherats från nossvabbprover av 11 Lappgetter. Kliniska data för CAE-förekomst hos de 85 Svenska lantrasgetterna användes för att se om det fanns samband mellan CAE-förekomst och genotyp för den tidigare kända mutationen g.1059 T (Colussi *et al*, 2019b).

Sekvenseringen av *CCR5* och *CSN1S1* utfördes på Sveriges lantbruksuniversitets (SLUs) HGEN-labb. För *CCR5* sekvenserades regionen som täcker position 779 – 1107 i caprine reference sequence HQ650162.1 (Colussi *et al*. 2019c) och för *CSN1S1* startar sekvensen vid intron 11 och slutar på intron 13 för genen. Sekvenseringen av *CCR5* gjordes på 85 Svenska lantrasgetter och 11 Lappgetter, för *CSN1S1* sekvenserades 48 Svenska lantrasgetter. Sekvenserna avlästes sedan med hjälp av programvaran FinchTV Version 1.4.0 (Geospiza 2008). Sekvenserna skrevs om till textfiler för att kunna köras i webbprogrammet Nucleotide BLAST (NCBI 2020). Dessa jämfördes med varandra i programmet och en av sekvenserna valdes ut som referens för samtliga sekvenser. Programmet jämförde variationen i sekvenserna och kunde ge en uppskattning på den genetiska variationen för sekvensen. Detta gav en möjlighet att se potentiella platser för mutationer i sekvenserna som sedan kunde uteslutas eller konstateras med hjälp av FinchTV (Geospiza 2008). Finch TV (*ibid.*) visar sekvensen som ett kromatogram där varje bas har en specifik färg och visas som en topp (figur 1). Variationen som hittades i Nucleotide BLAST (NCBI 2020) kunde jämföras med kromatogrammet och samma förändring i baserna kunde konstateras eller uteslutas genom att se om en förändring av basen skett. Detta gjordes utifrån att titta på om några förändringar av toppar och färger visades i kromatogrammet.



Figur 1. En del av kromatogrammet för *CCR5* sekvensen.

För de olika mutationerna i *CCR5* hos Svensk lantrasget och Lappget beräknades genotyp- och allelfrekvenser. Genotyp och allelfrekvenser beräknades även för de olika genotyperna och allelerna för den norska deletionen i exon 12 i *CSN1S1*. Detta gav en uppskattning av hur vanliga vissa genotyper samt alleler var i populationen vilket är intressant för att se hur den genetiska variationen i populationen ser ut. Beräkningarna gjordes enligt formeln för genotypfrekvens samt formeln för allelfrekvens;

$$\text{Genotypfrekvens} = \frac{\text{Antal genotyper}}{\text{Totalt antal individer}}$$

$$\text{Allelfrekvens} = \frac{\text{Totalt antal av allelen}}{\text{Totalt antal individer} \times 2}$$

För att ytterligare undersöka genetisk variation för *CCR5* beräknades LD i den webbaserade versionen av GenePop, GenePop och the web (Raymond och Rousset 1995), för två mutationer i *CCR5* hos Svensk lantrasget och Lappget.

Genotypisk kopplingsojämvikt beräknades för populationerna Svensk lantrasget och Lappget, samt för den Svenska lantrasgeten beroende på besättning och gjordes utifrån vilken kombination av genotyper individer i den studerade populationen hade. p-värden för populationerna Svensk lantrasget och Lappget samt besättning beräknades med hjälp av Markov-kedjeproccessen och p-värde för den kombinerade populationen av Svensk lantrasget och Lappget samt för när besättningarna kombinerades gjordes med Fishers metod.

Sambandet mellan förekomst av CAE i besättningarna och genotyp beräknades med ett Chi-2-test för de besättningar där CAE-positiva fanns och beräknades enligt formeln;

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

Där *O* står för det observerade värdet i populationen av sjuka och friska individer beroende på genotyp och *E* är det förväntade värdet av samma parametrar. Hypotesen för testet löd;

H_0 = Inget samband mellan genotyp och sjukdomsförekomst finns

H_1 = Samband mellan genotyp och sjukdomsförekomst finns

Bedömningen om testets signifikans beräknades med p-värde och det kritiska värdet för $\alpha=0,05$ med hjälp av Chi-2-funktionen i Excel.

4. Resultat

4.1. CCR5

Två mutationer kunde hittas i *CCR5* sekvensen (Appendix 1, tabell 15), bland annat så hittades samma mutation som Colussi *et al.* (2019) kunde koppla till en högre förekomst av CAE-virus. Sekvensen visade dessutom en potentiell mutation i 3' änden av sekvensen där genotyperna T'T' och A'T' gick att se. Eftersom topparna för mutationen i kromatogrammet inte var tydliga inkluderades inte mutationen för vidare analyser. I tabell 3 syns frekvenserna för genotyper och alleler för de två konstaterade mutationerna hos populationen av Svensk lantrasget samt för populationen av Lappget. För mutation 1 visades T' allelen vara mer vanlig hos de Svensk lantrasget jämfört med Lappget. Heterozygoter för C'T var vanligare hos Lappget, vilket resulterade i en högre förekomst av C' allelen hos Lappget. Mutation 2 följde liknande mönster, förekomsten av C' allelen var något högre hos den Svenska lantrasgeten. För Lappget var förekomsten av homozygoter och heterozygoter lika mellan de två olika mutationerna.

Tabell 3. Genotyp- och allelfrekvenser för 85 Svenska lantrasgetter samt 11 Lappgetter, visas inom parantes, för två mutationer i *CCR5*. Mutation 1 motsvarar genotyper för mutationen i studien av Colussi *et al.* (2019).

Mutation 1	Genotyp	T'T'	C'C'	C'T'
	Genotypfrekvenser	75% (55%)	2% (0%)	22% (45%)
	Allel	T'	C'	
	Allelfrekvenser	86% (77%)		14% (23%)
Mutation 2	Genotyp	A'A'	C'C'	A'C'
	Genotypfrekvenser	66% (55%)	6% (0%)	28% (45%)
	Allel	A'	C'	
	Allelfrekvenser	80% (77%)		20% (23%)

Allelfrekvenser beräknades även för varje besättning hos den Svenska lantrasgeten (tabell 4). Det gick att se att det fanns skillnader i allelfrekvensen mellan de olika besättningar där exempelvis besättning A1, A2, A6 och A7 hade en högre förekomst av C' allelen i mutation 1 jämfört med resterande

besättningar. Dessutom visades det att dessa allelfrekvenser ligger över medelvärdet för hela populationen som hade en allelfrekvens på 14% (tabell 3).

Tabell 4. Allelfrekvenser beräknade i olika besättning (A1-A8) av Svensk lantrasget för två mutationer i CCR5.

	Allel	Mutation 1		Mutation 2	
		T'	C'	A'	C'
A1	Allelfrekvenser	81%	19%	75%	25%
A2		77%	23%	50%	50%
A3		100%	0%	88%	13%
A4		93%	7%	93%	7%
A5		100%	0%	83%	17%
A6		75%	25%	67%	33%
A7		79%	21%	79%	21%
A8		95%	5%	95%	5%

4.1.1. Kopplingsojämvikt

Tabell 5-7 visar korstabellerna för beräkningen av LD för de olika studiepopulationerna samt för när dessa två kombinerades. Tabellerna visar vilka kombinationer av genotyper som förekommer i populationerna för de två mutationerna.

Tabell 5. Korstabell för beräkningen av LD för Svensk lantrasget.

Mutation 1		T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	56	0	0	56
	C'C'	1	2	2	5
	A'C'	7	0	17	24
	Total	64	2	19	85

Tabell 6. Korstabell för beräkningen av LD för Lappget.

Mutation 1		T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	6	0	0	6
	C'C'	0	0	0	0
	A'C'	0	0	5	0
	Total	6	0	5	11

Tabell 7. Korstabell för beräkningen av LD för de två raserna kombinerade.

Mutation 1		T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation	A'A'	62	0	0	62
	C'C'	1	2	2	5
	A'C'	7	0	22	29

Total	70	2	24	96
--------------	----	---	----	-----------

Beräkningarna som gjordes i GenePop (Raymond och Rousset 1995) visade att LD mellan mutationerna i *CCR5* i populationerna Svensk lantarsget och Lappget var signifikanta (tabell 8). Detta innebär att det finns ett samband för hur allelerna vid de två mutationerna kombineras och att det inte sker slumpvis. Det gick att se att C'T' för mutation 1 oftast kombinerades med A'C' för mutation 2 och T'T' oftast kombinerades med A'A'. C'C' för mutation 2 sågs lika ofta i kombination med C'T' som C'C' för mutation 1.

Tabell 8. Kopplingsjämvikt inom populationerna Svensk lantarsget och Lappget och för den kombinerade populationen med båda raserna.

	Svensk lantarsget	Lappget	Svensk lantarsget + Lappget
p-värde	0	0,002	0,00

En större genetisk variation kunde ses när populationen för den Svenska lantarsgeten delades in beroende på besättning. Korstabeller för beräkningen går att se i Appendix 2, tabell 16-23 Det gick att se att variationen inom vissa av besättningarna inte var signifikanta och att variationen i dessa besättningar tyder på att genotyperna är oberoende av varandra (tabell 9). Detta kunde även ses utifrån de beräknade allelfrekvenserna (tabell 4).

Tabell 9. Visar p-värdet för LD inom och mellan besättningar.

Besättning:	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A1-A8
p-värde	0,142	0,236	-	0,143	-	0,402	0,00	0,005	0,00

4.1.2. Samband mellan genotyp och CAE förekomst

Chi-2-testet visades inte vara signifikant vilket innebär att inget samband mellan genotyp och CAE förekomst kunde visas i studien (tabell 10).

Tabell 10. p-värde och resultat från chi-2-test för samband mellan mutation och förekomst av CAE.

	Mutation 1	Mutation 2
p-värde	0,63	0,72
chi-2-resultat	0,93	0,67

Genotypen C'C' i chi-2-testet hade en förväntad förekomst under ett vilket betyder att testet inte kan ses som tillförlitligt, se tabell 11 och 12.

Tabell 11. Chi-2-testets korstabell för mutation 1.

Observerat värde	T'T'	C'C'	C'T'	Total
Sjukdomsförekomst	11	0	5	16
Ingen sjukdomsförekomst	24	1	7	32
Total	35	1	12	48
Förväntat värde	T'T'	C'C'	C'T'	Total
Sjukdomsförekomst	11,7	0,3	4	16
Ingen sjukdomsförekomst	23,3	0,7	8	32
Total	35	1	12	48

Tabell 12. Chi-2-testets korstabell för mutation 2.

Observerat värde	A'A'	C'C'	A'C'	Total
Sjukdomsförekomst	11	0	5	16
Ingen sjukdomsförekomst	23	1	8	32
Total	34	1	13	48
Förväntat värde	A'A'	C'C'	A'C'	Total
Sjukdomsförekomst	11,3	0,3	4,3	16
Ingen sjukdomsförekomst	22,7	0,7	8,7	32
Total	34	1	13	48

4.2. CSN1S1

De tre kända allelerna från den norska deletionen kunde lokaliseras i populationen och förekom i sex genotyper, A'A', D'D', G'G', A'G', D'A' och D'G'. Frekvensen av varje genotyp och allel i den studerade populationen visas i tabell 13. Homozygoter för deletionen visades ha högst förekomst och förekom hos 65% av getterna i populationen och D' allelen förekom hos 77% av getterna.

Tabell 13. Genotyp- och allelfrekvenser beräknade på studiens samtliga 48 individer.

Genotyp	A'A'	D'D'	G'G'	A'G'	D'A'	D'G'
Genotypfrekvenser	2%	65%	2%	6%	19%	6%
Allel	A'		D'		G'	
Allelfrekvenser	15%		77%		8%	

Allelfrekvenser för de olika besättningarna visas i tabell 14. Den geografiska platsen för de olika besättningarna visar att G' allelen förekommer i större delen av Sverige. A' allelen som är den allel som ger högst koncentrationer av α_{S1} -kn i mjölken visades finnas i de besättningarna som är lokaliserade i Norra Sverige. D' allelen förekom i samtliga besättningar över hela Sverige och var den främst förekommande allelen. Det gick även att se att alla individer i besättning 5 och 7 var homozygoter för D' allelen.

Tabell 14. Allelfrekvenser beräknade för olika besättning (1–7) samt dess geografiska plats.

		Allel	A'	D'	G'
1	Västerbotten	Allelfrekvenser	14%	86%	0%
2	Ångermanland		37,5%	12,5%	50%
3	Ångermanland		9%	82%	9%
4	Jämtland		37,5%	62,5%	0%
5	Jämtland		0%	100%	0%
6	Östergötland		0%	83%	17%
7	Södermanland		0%	100%	0%

I Appendix 3, tabell 24, har de olika mutationerna för *CSN1S1* som hittades i populationen sammanställts samt vilken koppling dessa hade till genotyperna för den norska deletionen i exon 12. Totalt hittades ytterligare 12 positioner utöver den norska deletionen där sekvensen skilde sig mellan individerna. Resultatet visade att de flesta av mutationerna är kopplade till G' allelen och hittades hos både homozygoter- och heterozygoter för G' allelen. Punktmutationer gick att se i nio av positionerna där en eller flera baser bytts ut på olika platser av sekvensen. Av dessa var mutationerna i position 1, 2, 7, 9, 10, 11 och 12 SNPs. Mutationerna i position 3, 5, 6 och 8 utgjordes av flera utbytta baser nära varandra vilket visade på att dessa var multinukleotidvarianter. Position 3 visade inte något samband med G' allen och fanns i tre polymorfa former "GTTTTTTTTT" för G'G', "TTTTCTTTTT" för D'D' och D'A' samt "GTT_CTTTTT" A'G' och D'G'.

Insertion/deletion samt utbytta baser gick att se i positionerna 2 och 10 som kan kopplas till G' allelen. För position 4 hade G'G' genotypen en insertion/deletion på fyra baser som skiljer sig från resterande genotyper, "AAAGAAAGAATAA" hos G'G' jämfört med sekvensen "AAAGAATAA".

Jämförelser inom genotyperna visade att det inte fanns någon variation inom genotyperna A'A', D'D', D'G' och A'G'. Det kunde heller inte hittas några skillnader mellan genotyp A'A' och D'D' utöver den norska deletionen.

5. Diskussion

Få genetiska studier finns idag tillgängliga för svenska getraser och ingen har tidigare berört *CCR5* genen. Trots detta finns en rad problem som påverkar såväl djurens hälsa som produktion där genetiska studier kan bidra till att hitta genetisk variation som påverkar dessa egenskaper. Detta är ett faktum för de två problemområden inom getproduktion som denna studie har belyst. För CAE hittade Colussi *et al.* (2019) en mutation i *CCR5* genen som kunde kopplas till en ökad mängd av virus hos smittade getter. Med denna kunskap finns det därmed möjlighet att genom avel försöka minska förekomsten av genotyperna som ger ökad virusförekomst och på så vis öka resistensen mot viruset i populationen. Det finns dessutom möjlighet att fler mutationer i *CCR5* kan visa på resistens mot CAE då mutationer i denna gen har visats ge resistens mot viruset hos får och till och med immunitet hos människa (Kaslow *et al.* 2005; White *et al.* 2009).

Vad gäller *CSN1S1* så har genetiska studier bidragit till att hitta flera olika mutationer som påverkar syntesen av α_{S1} -kn (tabell 1) som är en viktig faktor för ostutbytet från mjölken (Pirisi *et al.* 1994; Pierre *et al.* 1995; Vegarud *et al.* 1999). Vissa av dessa mutationer är mer vanliga hos vissa raser än andra (Grosclaude *et al.* 1987; Caroli *et al.* 2007; Küpper *et al.* 2010; Dagnachew *et al.* 2011; Selvaggi *et al.* 2014), vilket även kan ses för den norska deletionen som visats förekomma hos svenska- och norska getraser. Detta har bidragit till att fler getägare i Sverige intresserat sig för att ta reda på vilken genotyp deras getter har och kan därmed välja att selektera för getter som ger ett bättre ostutbyte.

5.1. Genetisk variation i *CCR5*

Viss variation kunde ses i sekvensen för *CCR5* hos Svensk lantrasget och Lappget och två mutationer gick att hitta, dels mutationen som Colussi *et al.* (2019b) kopplat med ökad risk för CAE, mutation 1, samt en mutation som kunde avläsas före mutationen som Colussi *et al.* (2019b) identifierat, mutation 2, (Appendix 1, tabell 15). En ytterligare potentiell mutation hittades i 3' änden av sekvensen där genotyperna T'T' och A'T' visades. Det var dock svårt att avgöra om detta verkligen var en mutation eller inte då topparna för mutationen var låga, däremot skulle denna variation kunna vara rimlig och att A'T' varianten förts vidare från

heterozygota individer. För Lappgeten kunde en större variation ses hos två av individerna som visades ha heterozygota alleler över hela sekvensen vilket inte kunnat ses hos någon av individerna hos den Svenska lantrasgeten.

De två mutationerna visades vara i LD med varandra hos både Svensk lantrasget och Lappget samt när de två raserna kombinerades, vilket innebär att det finns ett samband mellan allelerna för de två mutationerna och hur de nedärvs. Resultatet för den Svenska lantrasgeten blev däremot annorlunda när getterna delades in utifrån besättning. I fyra av besättningarna kunde ingen kopplingsojämvikt visas vilket skulle betyda att det inte finns något samband med hur allelerna för mutationerna nedärvs. Dessutom var det för få skillnader hos två av besättningarna vilket gjorde att dessa inte togs med i beräkningen och det var bara två besättningar som fortfarande visade på samband mellan nedärvningen av alleler. Då populationerna i besättningarna var mer begränsade, vissa av besättningarna hade mindre än 10 individer, kan det vara svårare att bedöma LD då det slumpmässiga urvalet blir litet. Dessutom gick det att se att det fanns variationer i allelerna beroende på besättning utifrån dess allelfrekvenser (tabell 4) och även detta påverkar resultatet för LD. För besättningarna som inte visade på LD var det bara A2 (tabell 4) som hade mer än 10 individer i populationen. Det var även i den besättningen där störst variation för genotyper kunde ses. Där gick det till exempel att se kombinationer som T'T'- A'C', C'T'- A'C', T'T'- A'A', T'T'- C'C', C'T'- C'C' och C'C'-C'C'. De besättningar som fortfarande visade LD var de besättningar med flest individer, båda med en besättning på 21 getter vardera. Att det råder viss skillnad för hur allelerna nedärvs är något som upptäcktes vid avläsningen av sekvenserna och mutation 2 med genotyp A'C' kunde hittas tillsammans med både T'T' och C'T' för mutation 1. Den låga genetiska variationen hos hela studiepopulationen visar på att alleler är på väg att fixeras och att risken för fixering är större i de besättningar där LD visades.

5.1.1. Genotyp- och allelfrekvenser för mutationer i *CCR5*

Att den genetiska variationen i genen är låg för populationerna av Svensk lantrasget och Lappget går förutom LD dessutom att se genom att titta på allelfrekvenserna för mutationerna (tabell 3). Hos den Svenska lantrasgeten var förekomsten av T' allelen i populationen för mutation 1 86% medan den hos Lappgeten visades vara 77%. Dessa frekvenser liknar de som Colussi *et al.* (2019b) kunde se i sin studerade population av Chamoisfärgade getter, där frekvensen av T' allelen visades vara 81%. Den andra mutationen, mutation 2, visades ligga på 80% hos Svensk lantrasget och hade samma procentsats hos Lappget som mutation 1. Genotypfrekvenserna visade dessutom att 75% av Svensk lantras var homozygota för T'T' och 2% var homozygota för C'C' i mutation 1. Betydligt lägre genotypfrekvens för T'T' i mutation 1 kunde ses hos Lappgeten där 55% var homozygota för allelen medan 45% var heterozygota

C'T'. Ingen förekomst av homozygoter för C' allelen kunde hittas hos Lappgeten vilket skulle kunna förklaras av den lilla populationen som ingick i studien. Populationsstorleken kan förstås även ha påverkat genotyp- och allelfrekvensen för Lappgeten, framförallt eftersom skillnader mellan besättningar kunde ses hos den Svenska lantrasgeten. Eftersom den studerade populationen Lappget enbart inkluderade 11 getter kan resultatet för allelfrekvenser inte ses som representativ för hela populationen.

5.1.2. CAE förekomst och resistens

Kliniska data över CAE-förekomst visade att getter testas positivt för sjukdomen i tre av besättningarna. Det går därför enbart att konstatera att smitta förekommer i dessa besättningar och att de andra besättningarna troligtvis inte har utsatts för någon smitta. Utifrån genotyperna för mutationerna och informationen från kliniska data gick det att se att CAE-positiva individer förekom både som heterozygota C'T' och homozygota T'T'. Detta resultat stämmer överens med de resultat som Colussi *et al.* (2019b) kom fram till. Hos homozygota T'T' visade 46% av getterna i de drabbade besättningarna vara CAE-positiva och för heterozygota C'T' var 71% positiva för CAE. För homozygota C'C' låg förekomsten på 0%, detta säger dock inte mycket då bara en individ av totalt 48 i de drabbade besättningarna bar på genotypen. Det var dessutom totalt flest individer med T'T'-genotyp vilket kan påverka hur andelen smittade förhåller sig inom populationen. Det lilla antalet med C'C'-genotyper försvårar dessutom möjligheten att se samma samband som Colussi *et al.* (2019b) gjorde i sin studie eftersom det var hos dessa genotyper som viss resistens mot CAE fanns.

Chi-2-test

Chi-2-testet kunde inte visa på något samband för CAE-förekomst och specifika genotyper. Testet blev inte tillförlitligt eftersom det var endast en individ som bar på C'C'-genotypen vilket gav ett förväntat värde som var mindre än ett. Ett krav för chi-2-test är att inget förväntat värde får ligga under ett och med så få individer med C'C'-genotyp skulle inte heller andra statistiska tester bli tillförlitliga. För att få ett tillförlitligt test behöver därför fler individer med C'C'-genotypen inkluderas. Detta kan dock bli svårt om frekvensen av C'C'-genotyper är väldigt låg i populationen vilket det visades vara hos Svensk lantrasget och Lappget (tabell 3). Det var dessutom mellan T'T'/C'T' och C'C'-genotyperna som Colussi *et al.* (2019b) kunde se ett samband då den högre virusförekomsten gick att se hos både T'T'- och C'T'-genotyper. Det är alltså C'C'-genotypen som kan bidra till en ökad resistens mot CAE i populationen. Dock har detta resultat endast kunnat bevisas i studien av Colussi *et al.* (2019b) och mer studier kommer

att behövas för att bekräfta resultatet innan avel för att öka C'C'-genotypen i den svenska getpopulationen bör bli aktuell.

Möjligheten för att öka förekomsten av homozygota för C'-allelen i den svenska getpopulationen skulle däremot kunna vara möjlig eftersom det finns ca 20–50% heterozygota för C'T'-genotypen. Det är dock slumpen som avgör vilken allel som nedärvs och det kan vara en lång process för att öka C'-allelen i populationen. Dessutom skulle detta innebära att en stor del av den genetiska variationen skulle kunna försvinna eftersom det då inte är önskvärt att inkludera individer homozygota för T'-allelen i aveln. Detta är en viktig faktor till varför det inte är optimalt att börja avla för C'-allelen innan fler studier kunnat bekräfta ökad resistens för allelen.

Utöver fler studier på sambandet mellan genotyp och sjukdomsförekomst hade det varit intressant att se om det gick att se ett tydligare samband mellan mängden antikroppar och genotyp samt om det fanns någon koppling mellan genotyp, mängden antikroppar samt ålder. Det vore intressant om det i den svenska getpopulationen går att koppla symptom i tidig ålder med en viss genotyp. Colussi *et al.* (2019b) tittade på dessa samband men kunde inte hitta något samband med ålder och sjukdom. Det vore intressant att se om samma resultat skulle visas vid en ytterligare studie.

5.2. Genetisk variation i CSN1S1

Utifrån studiens resultat gick det att se att den genetiska variationen i *CSN1S1* var låg. Bland annat så jämfördes de olika genotyperna för den norska deletionen med varandra och det var enbart homozygoter för allelen G' som stack ut från resterande homozygoter (Appendix 3, Tabell 24). Variationen hos heterozygoterna visades inte heller skilja sig särskilt mycket mellan varandra och det var bara några få mutationer som kunde kopplas till G'-allelen som skilde dem åt. Ingen variation hittades heller inom genotyperna A'A', D'D, D'G' och A'G'. För G'G går denna slutsats inte att dra eftersom bara en individ hade genotypen och för D'A' så har variationen inom denna genotyp inte jämförts i studien på grund av arbetets tidsramar. Intressant var dock att alla möjliga genotyper för den norska deletionen fanns med i den studerade populationen vilket visar på en viss spridning av genotyper inom populationen.

5.2.1. Genotyp- och allelfrekvenser för den norska deletionen

De beräknade genotyp- och allelfrekvenser som fanns i populationen visade att deletionen var den som var främst förekommande och att det i några besättningar enbart förekom homozygoter för allelen. Totalt var det 77% av den studerade populationen som bar på deletionen och var antingen homozygot eller heterozygot

för densamma (tabell 13). Allelfrekvenser för deletionen på 77% kan uppskattas vara representativt för hela populationen av Svensk lantrasget i Sverige och stämmer bland annat överens med förekomsten som setts hos Norsk mjölkget (Devold *et al.* 2011). Besättningarna i studien finns belägna över hela Sverige vilket även det talar för att förekomsten på 77% är representativ.

Det gick att se skillnad i allelfrekvens mellan besättningarna som ingick i studien, bland annat så gick det att se att i två av besättningarna finns enbart homozygoter för deletionen (tabell 14). Förekomsten hos de andra besättningarna är också hög vad gäller deletionen förutom i två av besättningarna där förekomsten av deletionen ligger på 12,5- samt 62,5% (besättning 2 och 4). I besättning 2 hittas den högsta förekomsten av G'-allelen i populationen på 50% vilket indikerar på att besättningen haft viss avelsplanering för att få bort deletionen från besättningen. Detsamma gäller troligtvis för besättningen med en förekomst på 62,5%, i denna besättning finns däremot ingen förekomst av G'-allelen och de har troligtvis enbart haft avelsmaterial heterozygota för D'A' eller homozygota för A'-allelen. Avelsarbetet i besättning 4 har troligtvis inte heller pågått lika länge som i besättning 2. Den lägre förekomsten av deletionen i dessa två besättningar visar på att det finns möjlighet att minska förekomsten genom avel. Skulle förekomsten sänkas skulle en bättre ostproduktion inom rasen kunna uppnås vilket är positivt för getnäringen i Sverige. Det är viktigt att komma ihåg att fortsätta med en kontrollerad avel för att hålla deletionen på låga nivåer inom populationen då heterozygoter för D'A' inte har en nämnvärt mindre ostproduktion än homozygoter för A'-allelen och kan komma att träda fram igen. Det är dessutom viktigt att försöka hålla kvar G' allelen inom populationen trots dess negativa inverkan på α_{S1} -kn-syntesen eftersom det är svårt att säga vilka effekter mutationer kopplade till G' allelen har. Detta för att bevara så mycket genetisk variation inom rasen som möjligt för att på längre sikt ha möjlighet att påverka egenskaper som produktion. G'-allelen är den som inom studien visats på störst genetisk variation i *CSN1S1* jämfört med de andra allelerna vilket gör det intressant att behålla denna inom populationen trots en lägre syntes av α_{S1} -kn och därmed ett lägre ostutbyte.

5.2.2. Mutationer kopplade till G'-allelen

I studien kunde ytterligare genetisk variation i *CSN1S1* hittas som gick att koppla till G'-allelen för den norska deletionen (Appendix 3, Tabell 24). Vad denna variation har för betydelse för syntesen av α_{S1} -kn är svårt att säga. G'-allelen har i tidigare studier visat ge en låg syntes av kaseinet och flera av de mutationer som hittades kan spela en roll för detta (Devold *et al.* 2011). Intressant är dock att det i studien inte visades några skillnader i genetisk variation mellan homozygoter för A'- och D'-allelen utöver den norska deletionen. Detta visar att deletionen har en stor betydelse för syntesen vilket även visats i tidigare studier (Hayes *et al.* 2006;

Devold *et al.* 2011; Dagnachew & Ådnøy 2014; Björk 2019). Vad detta innebär för variationen i G'-allelen kan spekuleras i, potentiellt skulle G'-allelen kunna leda till ett för tidigt stopp precis som D'-allelen. Det skulle innebära att syntesen avstannar och att det är variationen på andra ställen av sekvensen som har inverkan på syntesen. Dock hittades en mutation hos homozygoter för G'-allelen där en extra bassekvens på fyra baspar "AAAG" samt en mutation där ett extra baspar förekommer som kan vara intressant för syntesen av α_{S1} -kn. Mutationerna inträffar före den norska deletionen i avläsningen och innebär en skiftning i avläsning av proteiner med två baser och resulterar i felaktig avläsning, denna mutation skulle därför kunna innebära att sekvensen för den norska deletionen avläses felaktigt och kan på så vis påverka syntesen av α_{S1} -kn.

Utöver dessa mutationer gick det att se flera punktmutationer där en bas bytts ut mot en annan, dessa mutationer behöver inte påverka avläsningen av aminosyror. En anledning till att avläsningen inte skulle påverkas är att en aminosyra utgörs utav tre baser och beroende på hur baserna kombineras så kodar de för en viss aminosyra och en aminosyra kan kombineras på flera sett. Mutationen kan därför bidra till samma aminosyra som tidigare. Utöver detta går det även att se huruvida avläsningen påverkas beroende på vart i genen mutationen finns belägen. Om mutationen ligger i promotor regionen för genen, regionen innan den kodande delen för genen, behöver inte syntesen av proteinet påverkas. Det finns däremot tillfällen då mutationer kan ha en stor inverkan på syntesen, exempelvis skulle det kunna leda till en tidigare stopp i avläsningen av gensekvensen vilket då skulle kunna leda till att proteinsyntesen påverkas. Huruvida dessa mutationer påverkar syntesen eller ej är dock oklar då studien enbart tittat på om det fanns genetiska variation i *CSN1S1* utöver den norska deletionen. För att bättre förstå vilken inverkan på syntesen av proteinet mutationerna har skulle det därför vara nödvändigt att titta på hur avläsningen förändras och vilka aminosyror som påverkas.

På grund av det låga antalet homozygoter för G'-allelen i studien är det dock svårt att säga om denna variation ser likadan ut för alla G'G'-genotyper och en större andel individer med genotypen behövs för att säkerställa resultatet. För några av mutationerna som även gick att se hos heterozygoter för G'-allelen, är det däremot mer säkert att variationen är kopplad till G'-allelen och att variationen ser lika ut för alla homozygoter för G'-allelen.

5.3. Avel för CAE-resistens och bättre ostutbyte

Förekomsten av de gynnsamma allelerna för de båda egenskaperna är liten i den svenska getpopulationen vilket bör tas hänsyn till vid selektering av avelsdjur. Skulle en alltför stor del av aveln läggas på dessa två egenskaper blir avelsmaterialet väldigt litet och få getter kan användas till avel. Dessutom kan det

vara ännu färre individer som har gynnsamma alleler för båda mutationerna vilket begränsar urvalet ytterligare. Detta har på sikt en negativ inverkan på den genetiska variationen inom rasen och det är viktigt att bevara så mycket variation som möjligt då det annars kan leda till inavelsdepression och flaskhalseffekten.

Andra faktorer som kan påverka aveln med att selektera hårt för få egenskaper är att dessa kan ha en ogynnsam korrelation till andra viktiga egenskaper för populationen. Till exempel skulle andra sjukdomar kunna bli mer vanliga och andra produktionsegenskaper utöver ostutbytet försämrast.

Ett alternativ för att få genetiskt framsteg för egenskaperna samtidigt som den genetiska variationen behålls inom populationen är att använda sig utav optimum contribution selection (OCS). Det är dock viktigt att ta hänsyn till att genetiskt material från andra getraser kan ha introducerats till rasen när denna metod används för att bevara rasens säregna gener. Hos Svensk lantrasget har till exempel genetiskt material från Norsk mjölkget använts (Johansson *et al.* 2014).

Det är därför viktigt att sätta upp en avelsplan utöver OCS där flera egenskaper inkluderas varav en är att behålla genetisk variation inom populationen eftersom den redan idag är begränsad hos de svenska getraserna.

6. Slutsats

Den genetiska variationen visades vara större för *CSN1S1* än för *CCR5* i den studerade population. Bland annat gick det att se en högre allelfrekvens för T'-allelen i *CCR5* än för D'-allelen i *CSN1S1*. Dessutom visades en större genetisk variation i *CSN1S1* som kunde kopplas till G'-allelen. De främst förekommande allelerna var de som var minst önskvärda för båda generna. Möjligheterna att sänka frekvensen av dessa alleler genom avel är möjligt med genomisk selektion och används redan för α_{S1} -kn och *CSN1S1*.

Mutationerna som hittades i *CCR5* visades vara i hög LD till varandra när hela populationerna Svensk lantrasget och Lappget studerades, LD var även hög när mutationerna hos de två raserna studerades tillsammans. Det gick att se en större genetisk variation i *CCR5* hos Lappgeten där 18% var heterozygota på flera platser av sekvensen vilken inte kunnat ses för Svensk lantrasget.

Studien kunde inte visa på några samband mellan genotyp och förekomst av CAE. Detta beror på att få individer bar på C'C' genotypen i studien och bara en individ i de besättningar där CAE förekomst kunde konstateras.

Frekvensen av alleler som studien kom fram till för *CCR5* och *CSN1S1* kan anses vara representativa för hela populationen av Svensk lantrasget i Sverige, detta eftersom urvalet av getter skett från hela Sverige och från olika besättningar. För Lappget går det däremot inte att säga om resultatet representerar hela populationen då endast 11 Lappgetter ingick i studien.

7. Conclusion

The genetic variation was shown to be greater for the *CSN1S1* gene than for the *CCR5* gene in the studied population. It was possible to see a higher allele frequency for the T' allele in *CCR5* when compared with the D' allele in *CSN1S1*. In addition, a greater genetic variation was shown in *CSN1S1* which could be linked to the G' allele. The most common alleles were those that were least desirable for both genes. The possibilities to reduce the frequency of these alleles through breeding are possible with genomic selection and are already used for α_{S1} -cn and *CSN1S1*.

The mutations found in *CCR5* were shown to be in high LD to each other when the entire populations Swedish landrace goat and Lappget were studied, LD was also high when the two breeds were combined. It was possible to see a greater genetic variation in *CCR5* in the Swedish breed Lappget, where 18% were heterozygous at several positions in the sequence. This was not seen for the Swedish landrace goat.

The study could not show any relationship between genotype and prevalence of CAE. This is because few individuals in the study carried the C'C' genotype and only one individual carried the genotype in the herds where CAE prevalence occurred.

The frequency of alleles for *CCR5* and *CSN1S1* found in the study can be considered representative of the entire population of Swedish landrace goats in Sweden, this is because the selection of goats took place from all over Sweden and from different herds. For the breed Lappget it is however not possible to say whether the result represents the entire population as only 11 goats from that breed were included in the study.

Referenser

- Andersson. (2019). *Böldsjuka och kaprin artrit encefalit hos svenska mjölkproducerande getter*. (Examensarbete). Sveriges lantbruksuniversitet. Institutionen för kliniska vetenskaper/Veterinärprogrammet.
- Ambrosoli, R., di Stasio, L. & Mazzocco, P. (1988). *Content of α S1-Casein and Coagulation Properties in Goat Milk*. Journal of Dairy Science, 71(1), ss. 24–28, doi:[10.3168/jds.S0022-0302\(88\)79520-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(88)79520-X).
- Balia, F., Pazzola, M., Dettori, M. L., Mura, M. C., Luridiana, S., Carcangiu, V., Piras, G. & Vacca, G. M. (2013). *Effect of CSN1S1 gene polymorphism and stage of lactation on milk yield and composition of extensively reared goats*. Journal of Dairy Research, 80(2), ss. 129–137, doi:[10.1017/S0022029912000702](https://doi.org/10.1017/S0022029912000702).
- Bhat, M. Y., Dar, T. A. & Singh, L. R. (2016). *Casein Proteins: Structural and Functional Aspects*. Milk Proteins - From Structure to Biological Properties and Health Aspects. doi:[10.5772/64187](https://doi.org/10.5772/64187).
- Björk, A. (2018). *Detection of mutational sites in the CSN1S1 gene and analysis of α S1-casein composition of the milk in Swedish goats (Capra hircus)*. (Examensarbete 2018: 545). Sveriges lantbruksuniversitet. Institutionen för husdjursgenetik/Agronomprogrammet-husdjur.
- Bonow, M. (2017). Modern gethållning och getostproduktion. I: Leibring, K., Svanberg, I. *Geten i Sverige – Kulturhistoriska och samtida perspektiv*. Ödeshög: DanagårdLiTHO AB. 135 – 152. ISBN: 978-91-86959-35-7
- Caroli, A., Chiatti, F., Chessa, S., Rignanese, D., Bolla, P. & Pagnacco, G. (2006). *Focusing on the Goat Casein Complex*. Journal of Dairy Science, 89(8), ss. 3178–3187, doi:[10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72592-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72592-9).
- Caroli, A., Chiatti, F., Chessa, S., Rignanese, D., Ibeagha-Awemu, E. M. & Erhardt, G. (2007). *Characterization of the Casein Gene Complex in West African Goats and Description of a New α S1-Casein Polymorphism*. Journal of Dairy Science, 90(6), ss. 2989–2996, doi:[10.3168/jds.2006-674](https://doi.org/10.3168/jds.2006-674).
- Chanat, E., Martin, P. & Ollivier-Bousquet, M. (1999). *α S1-casein is required for the efficient transport of β - and κ -casein from the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus of mammary epithelial cells*. Journal of Cell Science, 112, ss. 3399–3412.
- Clark, S. & Sherbon, J. W. (2000). *Alphas1-casein, milk composition and coagulation properties of goat milk*. Small Ruminant Research, 38(2), ss. 123–134, doi:[10.1016/S0921-4488\(00\)00154-1](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(00)00154-1).

- Clements, J. E. & Zink, M. C. (1996). *Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections*. Clinical Microbiology Reviews, 9(1), ss. 100–117.
- Colussi, S., Desiato, R., Beltramo, C., Peletto, S., Modesto, P., Maniaci, M. G., Campia, V., Quasso, A., Rosati, S., Bertolotti, L., Ru, G. & Acutis, P. L. (2019a). *CCR5 C-C motif chemokine receptor 5 [capra hircus (goat)]*. Tillgänglig: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=retrieve&list_uids=102178672#reference-sequences [2020-10-21]
- Colussi, S., Desiato, R., Beltramo, C., Peletto, S., Modesto, P., Maniaci, M. G., Campia, V., Quasso, A., Rosati, S., Bertolotti, L., Ru, G. & Acutis, P. L. (2019b). *A single nucleotide variant in the promoter region of the CCR5 gene increases susceptibility to arthritis encephalitis virus in goats*. BMC Veterinary Research, 15(230), doi:[10.1186/s12917-019-1979-5](https://doi.org/10.1186/s12917-019-1979-5).
- Colussi, S., Desiato, R., Beltramo, C., Peletto, S., Modesto, P., Maniaci, M. G., Campia, V., Quasso, A., Rosati, S., Bertolotti, L., Ru, G. & Acutis, P. L. (2019c). *Capra hircus chemokine receptor 5 (CCR5) gene, promoter region and complete cds*. GenBank HQ650162. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/HQ650162.1?report=genbank&to=5213> [2020-10-21]
- Criscione, A., Tumino, S., Avondo, M., Marletta, D., Bordonaro, S. (2019). *Casein haplotype diversity in seven dairy goat breeds*. Archiv fuer Tierzucht; Gottingen, 62(2), ss. 447–454, doi:<http://dx.doi.org/10.5194/aab-62-447-2019>.
- Geospzia, Inc. (2008). *FinchTV* (1.4.0) [Programvara] Tillgänglig: <https://finchtv.software.informer.com/versions/> [2020-09-25]
- Greenwood, P. L. (1995). *Effects of caprine arthritis-encephalitis virus on productivity and health of dairy goats in New South Wales, Australia*. Preventive Veterinary Medicine, 22(1), ss. 71–87, doi:[10.1016/0167-5877\(94\)00399-4](https://doi.org/10.1016/0167-5877(94)00399-4).
- Gräslund, A-S. (2017). Tors bockar och andra getter. I: Leibring, K., Svanberg, I. *Geten i Sverige – Kulturhistoriska och samtida perspektiv*. Ödeshög: DanagårdLiTHO AB. 23 – 41. ISBN: 978-91-86959-35-7
- Dagnachew, B. S. & Ådnøy, T. (2014). *Additive and dominance effects of casein haplotypes on milk composition and quality in Norwegian dairy goats*. Small Ruminant Research, 122(1), ss. 59–69, doi:[10.1016/j.smallrumres.2014.07.020](https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2014.07.020).
- Dagnachew, B. S., Thaller, G., Lien, S. & Ådnøy, T. (2011). *Casein SNP in Norwegian goats: additive and dominance effects on milk composition and quality*. Genetics Selection Evolution, 43(31), doi:[10.1186/1297-9686-43-31](https://doi.org/10.1186/1297-9686-43-31).
- Devold, T. G., Nordbø, R., Langsrud, T., Svenning, C., Brovold, M. J., Sørensen, E. S., Christensen, B., Ådnøy, T. & Vegarud, G. E. (2011). *Extreme*

- frequencies of the asI-casein “null” variant in milk from Norwegian dairy goats— implications for milk composition, micellar size and renneting properties.* Dairy Science & Technology, 91(1), ss. 39–51, doi:[10.1051/dst/2010033](https://doi.org/10.1051/dst/2010033).
- Guan, D., Mármol-Sánchez, E., Cardoso, T. F., Such, X., Landi, V., Tawari, N. R. & Amills, M. (2019). *Genomic analysis of the origins of extant casein variation in goats.* Journal of Dairy Science, 102(6), ss. 5230–5241, doi:[10.3168/jds.2018-15281](https://doi.org/10.3168/jds.2018-15281).
- Guan, D., Landi, V., Luigi-Sierra, M. G., Delgado, J. V., Such, X., Castelló, A., Cabrera, B., Mármol-Sánchez, E., Fernández-Alvarez, J., de la Torre Casañas, J. L. R., Martínez, A., Jordana, J. & Amills, M. (2020). *Analyzing the genomic and transcriptomic architecture of milk traits in Murciano-Granadina goats.* Journal of Animal Science and Biotechnology, 11(1), s. 35, doi:[10.1186/s40104-020-00435-4](https://doi.org/10.1186/s40104-020-00435-4).
- Greenwood, P., North, R. & Kirkland, P. (1995). *Prevalence, spread and control of caprine arthritis-encephalitis virus in dairy goat herds in New South Wales.* Australian Veterinary Journal, 72(9), ss. 341–345, doi:[10.1111/j.1751-0813.1995.tb07538.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1995.tb07538.x).
- Grosclaude, F., Mahé, M.-F., Brignon, G., Stasio, L. D. & Jeunet, R. (1987). *A Mendelian polymorphism underlying quantitative variations of goat asI-casein.* Génétique Sélection Evolution, 19(4), ss. 399–412.
- Gård & Djurhålsan. (u.å.a). *Maedi-Visna/CAE hos får/get.* Tillgänglig: <https://www.gardochdjurhalsan.se/nationellt-ansvar/kontroll-overvakningsprogram/maedivisna-hos-far/> [2020-09-22]
- Gård & djurhålsan. (u.å.b) *Råd och regler för Maedi Visna & CAE-programmet.* Tillgänglig: <https://www.gardochdjurhalsan.se/wp-content/uploads/2019/05/rad-och-regler-mv-cae.pdf> [2020-07-10]
- Gård & Djurhålsan. (2020). *Plan och riktlinjer – för organiserad frivillig övervakning avseende Maedi Visna (MV) hos får samt Caprin Artrit Encephalit (CAE) hos get.* Tillgänglig: https://www.gardochdjurhalsan.se/wp-content/uploads/2020/04/mv_cae-pr-inkl-bilagor-2020-03-18.pdf [2020-09-22]
- Hayes, B., Hagesæther, N., Ådnøy, T., Pellerud, G., Berg, P. R. & Lien, S. (2006). *Effects on Production Traits of Haplotypes Among Casein Genes in Norwegian Goats and Evidence for a Site of Preferential Recombination.* Genetics, 174(1), ss. 455–464, doi:[10.1534/genetics.106.058966](https://doi.org/10.1534/genetics.106.058966).
- Hellström, A. (2017). *Maedi Visna och Caprin Artrit Encephalit – en uppdatering.* Gård och Djurhålsan. Tillgänglig: <https://www.gardochdjurhalsan.se/maedi-visna-och-caprin-artrit-encephalit-en-uppdatering/> [2020-07-24]
- Holt, C. (1992). *Structure and Stability of Bovine Casein Micelles.* Advances in Protein Chemistry, 43. Academic Press, ss. 63–151.

- Johansson, M., Högberg, M. & Andrén, A. (2014). *High Frequencies of the α S1-Casein Zero Variant in Milk from Swedish Dairy Goats*. Sheep & Goat Research Journal, 29.
- Johansson, M., Högberg, M. & Andrén, A. (2015). *Relation Between S1-Casein Content and Coagulation Properties of Milk from Swedish Dairy Goats*. The Open Food Science Journal, 9.
- Kaba, J., Strzałkowska, N., Józwik, A., Krzyżewski, J. & Bagnicka, E. (2012). *Twelve-year cohort study on the influence of caprine arthritis-encephalitis virus infection on milk yield and composition*. Journal of Dairy Science, 95(4), ss. 1617–1622, doi:[10.3168/jds.2011-4680](https://doi.org/10.3168/jds.2011-4680).
- Karlsson, A-M. (2019). *Gethållning 2018*. Jordbruksverket (Statistikrapport 2019:01) Tillgänglig: <https://jordbruksverket.se/download/18.29196bdf172db848a9e1384f/1592839852350/201901.pdf> [2020-07-24]
- Kaslow, R. A., Dorak, T. & Tang, J. (2005). *Influence of Host Genetic Variation on Susceptibility to HIV Type 1 Infection*. The Journal of Infectious Diseases, 191, ss. S68–S77, doi:[10.1086/425269](https://doi.org/10.1086/425269).
- Küpper, J., Chessa, S., Rignanese, D., Caroli, A. & Erhardt, G. (2010). *Divergence at the casein haplotypes in dairy and meat goat breeds*. Journal of Dairy Research, 77(1), ss. 56–62, doi:[10.1017/S0022029909990343](https://doi.org/10.1017/S0022029909990343).
- Leitner, G., Krifucks, O., Weisblit, L., Lavi, Y., Bernstein, S. & Merin, U. (2010). *The effect of caprine arthritis encephalitis virus infection on production in goats*. The Veterinary Journal, 183(3), ss. 328–331, doi:[10.1016/j.tvjl.2008.12.001](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.12.001).
- Leroux, C., Cruz Juliano, M. & Mornex, J.-F. (2010). *SRLVs: A Genetic Continuum of Lentiviral Species in Sheep and Goats with Cumulative Evidence of Cross Species Transmission*. Current HIV Research, 8(1), ss. 94–100, doi:[10.2174/157016210790416415](https://doi.org/10.2174/157016210790416415).
- Markovic, B., Markovic, M., Trivunovic, S., Mirecki, S., Antunovic, Z. & Veljic, M. (2018). *Effects of the alpha s1-casein genotype on milk yield and milk composition of balkan goat in montenegro*. The Journal "Agriculture and Forestry", 64(3), doi:[10.17707/AgricultForest.64.3.01](https://doi.org/10.17707/AgricultForest.64.3.01).
- Martin, P., Ollivier-Bousquet, M. & Grosclaude, F. (1999). *Genetic polymorphism of caseins: a tool to investigate casein micelle organization*. International Dairy Journal, 9(3), ss. 163–171, doi:[10.1016/S0958-6946\(99\)00055-2](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(99)00055-2).
- Martin, P., Szymanowska, M., Zwierzchowski, L. & Leroux, C. (2002). *The impact of genetic polymorphisms on the protein composition of ruminant milks*. Reproduction Nutrition Development, 42(5), ss. 433–459, doi:[10.1051/rnd:2002036](https://doi.org/10.1051/rnd:2002036).
- Martínez-Navalón, B., Peris, C., Gómez, E. A., Peris, B., Roche, M. L., Caballero, C., Goyena, E. & Berriatua, E. (2013). *Quantitative estimation of the impact of caprine arthritis encephalitis virus infection on milk production*

- by dairy goats. *The Veterinary Journal*, 197(2), ss. 311–317, doi:[10.1016/j.tvjl.2012.12.020](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.12.020).
- Mercier, J.-C. (1981). *Phosphorylation of caseins, present evidence for an amino acid triplet code posttranslationally recognized by specific kinases*. *Biochimie*, 63(1), ss. 1–17, doi:[10.1016/S0300-9084\(81\)80141-1](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(81)80141-1).
- Minguijón, E., Reina, R., Pérez, M., Polledo, L., Villoria, M., Ramírez, H., Leginagoikoa, I., Badiola, J. J., García-Marín, J. F., de Andrés, D., Luján, L., Amorena, B. & Juste, R. A. (2015). *Small ruminant lentivirus infections and diseases*. *Veterinary Microbiology*, 181(1), ss. 75–89, doi:[10.1016/j.vetmic.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.007).
- Nagel-Alne, G. E., Valle, P. S., Krontveit, R. & Sølverød, L. S. (2015). *Caprine arthritis encephalitis and caseous lymphadenitis in goats: use of bulk tank milk ELISAs for herd-level surveillance*. *Veterinary Record*, 176(7), ss. 173–173, doi:[10.1136/vr.102605](https://doi.org/10.1136/vr.102605).
- Nagel-Alne, G. E. (2015). *Healthier Goats disease eradication programme – a healthy initiative*. Diss. Oslo. Norwegian University of Life Science.
- Nalbert, T., Czopowicz, M., Szaluś-Jordanow, O., Witkowski, L., Moroz, A., Mickiewicz, M., Markowska-Daniel, I., Słoniewska, D., Bagnicka, E. & Kaba, J. (2020). *The effect of the subclinical small ruminant lentivirus infection of female goats on the growth of kids*. *PLOS ONE*, 15(3), doi:[10.1371/journal.pone.0230617](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230617).
- NCBI (2020). *BLAST*. Tillgänglig: https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&PAGE_TYP E=BlastSearch&LINK_LOC=blasthome [2020-09-25]
- Nord, K. & Ådnøy, T. (1997). *Effects of Infection by Caprine Arthritis-Encephalitis Virus on Milk Production of Goats*. *Journal of Dairy Science*, 80(10), ss. 2391–2397, doi:[10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76190-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76190-3).
- Nowicka, D., Czopowicz, M., Bagnicka, E., Rzewuska, M., Strzałkowska, N. & Kaba, J. (2015). *Influence of small ruminant lentivirus infection on cheese yield in goats*. *Journal of Dairy Research*, 82(1), ss. 102–106, doi:[10.1017/S0022029914000727](https://doi.org/10.1017/S0022029914000727).
- Park, Y. W., Juárez, M., Ramos, M. & Haenlein, G. F. W. (2007). *Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk*. *Small Ruminant Research*, 68(1), ss. 88–113, doi:[10.1016/j.smallrumres.2006.09.013](https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.013).
- Peterhans, E., Greenland, T., Badiola, J., Harkiss, G., Bertoni, G., Amorena, B., Eliazewicz, M., Juste, R. A., Kraßnig, R., Lafont, J.-P., Lenihan, P., Pétursson, G., Pritchard, G., Thorley, J., Vitu, C., Mornex, J.-F. & Pépin, M. (2004). *Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes*. *Veterinary Research*, 35(3), ss. 257–274, doi:[10.1051/vetres:2004014](https://doi.org/10.1051/vetres:2004014).
- Pierre, A., Quéré, J.-L. L., Famelart, M.-H., Riaublanc, A. & Rousseau, F. (1998). *Composition, yield, texture and aroma compounds of goat cheeses as related to the A and O variants of asl casein in milk*. *Le Lait*, 78(3), ss. 291–301, doi:[10.1051/lait:1998330](https://doi.org/10.1051/lait:1998330).

- Pirisi, A., Colin, O., Laurent, F., Scher, J. & Parmentier, M. (1994). *Comparison of milk composition, cheesemaking properties and textural characteristics of the cheese from two groups of goats with a high or low rate of α S1-casein synthesis*. International Dairy Journal, 4(4), ss. 329–345, doi:[10.1016/0958-6946\(94\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0958-6946(94)90030-2).
- Pizarro Inostroza, M. G. P., Landi, V., Navas González, F. J. N., León Jurado, J. M. L., Martínez Martínez, M. del A. M., Álvarez, J. F. & Delgado Bermejo, J. V. D. (2019). *Non-parametric association analysis of additive and dominance effects of casein complex SNPs on milk content and quality in Murciano-Granadina goats*. Journal of Animal Breeding and Genetics, 2019(00), ss. 1–16, doi:[10.1111/jbg.12457](https://doi.org/10.1111/jbg.12457).
- Pizarro Inostroza, M. G., Landi, V., Navas González, F. J., León Jurado, J. M., Delgado Bermejo, J. V., Fernández Álvarez, J. & Martínez Martínez, M. del A. (2020). *Integrating Casein Complex SNPs Additive, Dominance and Epistatic Effects on Genetic Parameters and Breeding Values Estimation for Murciano-Granadina Goat Milk Yield and Components*. Genes, 11(3), doi:[10.3390/genes11030309](https://doi.org/10.3390/genes11030309).
- Remeuf, F., Verdalet-Guzman, I. & Lenoir, J. (1995). *Technological adjustment of goat milk containing low synthesis-rate α S1-casein variants*. International Dairy Journal, 5(4), ss. 381–392, doi:[10.1016/0958-6946\(94\)00015-H](https://doi.org/10.1016/0958-6946(94)00015-H).
- Selvaggi, M., Laudadio, V., Dario, C. & Tufarelli, V. (2014). *Major proteins in goat milk: an updated overview on genetic variability*. Molecular Biology Reports, 41(2), ss. 1035–1048, doi:[10.1007/s11033-013-2949-9](https://doi.org/10.1007/s11033-013-2949-9).
- Shah, C., Huder, J. B., Böni, J., Schönmann, M., Mühlherr, J., Lutz, H. & Schüpbach, J. (2004). *Direct Evidence for Natural Transmission of Small-Ruminant Lentiviruses of Subtype A4 from Goats to Sheep and Vice Versa*. Journal of Virology, 78(14), ss. 7518–7522, doi:[10.1128/JVI.78.14.7518-7522.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.14.7518-7522.2004).
- SJBV (2019a). *Gethållning*. (Statistikrapport 2019:01). Statens jordbruksverk. <https://jordbruksverket.se/download/18.29196bdf172db848a9e1384f/1592839852350/201901.pdf> [2020-09-22]
- SJBV (2019b). *Maedi Visna*. Tillgänglig: <https://djur.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/olikaslagsdjur/farochgetter/sjukdomar/maedivisna.106.67e843d911ff9f551db80005501.html> [2020-07-24]
- Skeie, S. B., Inglingstad, R. Aa., Brunborg, L. J. & Eknæs, M. (2014). *The influence of the deletion in exon 12 of the gene encoding α S1-casein (CSN1S1) in the milk of the Norwegian dairy goat breed on milk coagulation properties and cheese quality*. Small Ruminant Research, 122(1), ss. 50–58, doi:[10.1016/j.smallrumres.2014.07.019](https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2014.07.019).
- SVA (u.å.). *Sjukdomar hos get*. Tillgänglig: <https://www.sva.se/produktionsdjur/get/sjukdomar/> [2020-09-22]

- SVA (2020). *Kaprin artritis encefalitis (CAE) hos get*. Tillgänglig:
<https://www.sva.se/djurhalsa/djursjukdomar-a-o/kaprin-artrit-encefalit-cae-hos-get/> [2020-09-22]
- Tariba, B., Kostelić, A., Šalamon, D., Roić, B., Benić, M., Prvanović Babić, N., Salajpal, K. (2017a). *Subclinical mastitis and clinical arthritis in French Alpine goats serologically positive for caprine arthritis-encephalitis virus*. Veterinarski Arhiv, 87(2), ss. 121 – 128.
- Tariba, B., Kostelić, A., Roić, B., Benić, M., Šalamon, D. (2017b). *Influence of Caprine Arthritis Encephalitis Virus infection on milk production of French Alpine goats in Croatia*. Mljekarstvo, 67 (1), ss. 42 – 48.
- Vegarud, G. E., Devold, T. G., Opheim, R., Loeding, E., Svenning, C., Abrahamsen, R. K., Lien, S. & Langsrud, T. (1999). *Genetic variants of Norwegian goats milk composition, micellar size and renneting properties*. International Dairy Journal, 9(3), ss. 367–368, doi:[10.1016/S0958-6946\(99\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(99)00090-4).
- Walstra, P. (1990). *On the Stability of Casein Micelles I*. Journal of Dairy Science, 73(8), ss. 1965–1979, doi:[10.3168/jds.S0022-0302\(90\)78875-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(90)78875-3).
- White, S. N., Mousel, M. R., Reynolds, J. O., Lewis, G. S. & Herrmann-Hoesing, L. M. (2009). *Common promoter deletion is associated with 3.9-fold differential transcription of ovine CCR5 and reduced proviral level of ovine progressive pneumonia virus*. Animal Genetics, 40(5), ss. 583–589, doi:[10.1111/j.1365-2052.2009.01882.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01882.x).
- Zink, M. C., Narayan, O., Kennedy, P. G. E. & Clements, J. E. (1987). *Pathogenesis of visna/maedi and caprine arthritis-encephalitis: New leads on the mechanism of restricted virus replication and persistent inflammation*. Veterinary Immunology and Immunopathology, 15(1–2), ss. 167–180, doi:[10.1016/0165-2427\(87\)90110-3](https://doi.org/10.1016/0165-2427(87)90110-3).

Tack

Jag vill tacka min handledare Anna Johansson för att hon har gjort detta examensarbete möjligt. Ett stort tack till Anna Medved som har ställt upp och motiverat mig genom hela arbetet.

Slutligen vill tacka min familj som stöttat mig genom hela processen.

Appendix 1

Tabell 15. Sekvenser för CCR5 där de färgade områdena visar var mutationerna finns belägna. Den första mutationen som hittas när sekvensen avläses från 5' till 3' indikeras med en grön bokstav och är platsen för mutation 2. Mutation 1 indikeras med röd bokstav.

Homozygot för mutationerna

GCTC AGTC CCTC AGTT GTGT CAGA TTTC TTGC AAAC CCAT GGAC TGTA TGCA
GCCC ACCA GGCT CCTC CATC CATT TTTC TAGG CAAG AATA CTTA AGTG GTTT
GCCA TTTC CTCC TCCA GGCG ATCT TTCC ATCC CAGG GATC A**A**C ACAC ATCT
CCTG TGTC AGCA AGTA GGTT CTTC ACCA CTGA GCCA GCTG GGAA GCCC AGGT
TTAG GGGG ATAA CAGG GTTA ATGT GAGA GGTT CCCT CCAC TTTA AAGT CAGT
TTCA GCTG GCTT CCAC AA**A**T ACCA AGTG GGTC AGAA TCTC TCAC CCTC TGAG
CCTC CCCA TTGA TAAG GGTC ATAG CTGT T**W**CC TGA

Heterozygot för mutationerna

GCTC AGTC CCTC AGTT GTGT CAGA TTTC TTGC AAAC CCAT GGAC TGTA TGCA
GCCC ACCA GGCT CCTC CATC CATT TTTC TAGG CAAG AATA CTTA AGTG GTTT
GCCA TTTC CTCC TCCA GGCG ATCT TTCC ATCC CAGG GATC A**M**AC ACAC ATCT
CCTG TGTC AGCA AGTA GGTT CTTC ACCA CTGA GCCA GCTG GGAA GCCC AGGT
TTAG GGGG ATAA CAGG GTTA ATGT GAGA GGTT CCCT CCAC TTTA AAGT CAGT
TTCA GCTG GCTT CCAC AA**A**Y ACCA AGTG GGTC AGAA TCTC TCAC CCTC TGAG
CCTC CCCA TTGA TAAG GGTC ATAG CTGT T**T**CC TGA

Appendix 2

Tabell 16. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A1.

Mutation 1		T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	4	0	0	4
	C'C'	0	0	0	0
	A'C'	1	0	3	4
	Total	5	0	3	8

Tabell 17. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A2.

Mutation 1		T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	4	0	0	4
	C'C'	1	1	2	4
	A'C'	2	0	1	3
	Total	7	1	3	11

Tabell 18. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A3.

Mutation 1		T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	6	0	0	6
	C'C'	0	0	0	0
	A'C'	2	0	0	2
	Total	8	0	0	8

Tabell 19. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A4.

Mutation 1		T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	6	0	0	6
	C'C'	0	0	0	0
	A'C'	0	0	1	1
	Total	6	0	1	7

Tabell 20. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A5.

	Mutation 1	T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	2	0	0	2
	C'C'	0	0	0	0
	A'C'	1	0	0	1
	Total	3	0	0	3

Tabell 21. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A6.

	Mutation 1	T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	2	0	0	2
	C'C'	0	0	0	0
	A'C'	1	0	3	4
	Total	3	0	3	6

Tabell 22. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A7.

	Mutation 1	T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	13	0	0	13
	C'C'	0	1	0	1
	A'C'	0	0	7	7
	Total	13	1	7	21

Tabell 23. Korstabell för beräkningen av LD för besättning A8.

	Mutation 1	T'T'	C'C'	C'T'	Total
Mutation 2	A'A'	19	0	0	19
	C'C'	0	0	0	0
	A'C'	0	0	2	2
	Total	19	0	2	21

Appendix 3

Tabell 24. Olika mutationer i CSN1S1 hos individer med genotyp; G'G', A'A', D'D', A'G, D'G', D'A' för positionen för den norska deletionen på exon 12. Sekvenserna visar de olika mutationerna och avläses från 5' till 3'.

	Sekvens	Genotyp
Position 1	TTTATATCT	G'G', A'G', D'G'
	TTTATATTT	D'D', A'G', D'G', D'A'
Position 2	AAAAACAATGTG	G'G'
	_AAAAACAATGTA	D'D', A'G', D'G', D'A'
Position 3	GTTTTTTTTT	G'G'
	TTTTCTTTTT	D'D', D'A'
	GTT_CTTTTT	A'G', D'G'
Position 4	AAAGAAAGAATAA	G'G'
	AAAGAATAA	A'A', D'D', A'G', D'G', D'A'
Position 5	ATACCAAGATAGACG	G'G'
	ATGCCATGATAGATG	A'A', D'D', D'A'
Position 6	ACGAAACTG	G'G'
	ATGAAATTG	A'A', D'D', A'G', D'G', D'A'
Position 7	CTTTTTGAA	G'G'
	CTCTTTGAA	A'A', D'D', A'G', D'G', D'A'
Den norska deletionen	CTGAAAAAATAC	A'A', A'G', D'A'
	CTGAA_AAATAC	D'D', D'A', D'G'
	CTGAAGAAATAC	G'G, A'G', D'G'
Position 8	ATTTTAGTA	G'G', A'G'
	GTTTTATTA	A'A', D'D', D'G', D'A'
Position 9	TATATG	G'G'
	CATATG	A'A', D'D', A'G', D'G', D'A'
Position 10	AAGAAAACAACG	G'G'
	AA_AAAACAATG	A'A', D'D', A'G', D'G', D'A'
Position 11	CAACGTAGA	G'G'
	CAATGTAGA	A'A', D'D', A'G', D'G', D'A'
Position 12	TTCGTCAAA	G'G', A'G', D'G'
	TTCATCAAA	A'A', D'D', D'G', D'A'

Kursiv indikerar de genotyper som är heterozygota på flera alleler i sekvenserna.